Guide pratique du diabète

Chez le même éditeur

Dans la collection Médiguides :

Guide pratique de dermatologie, par D. Wallach, 3e édition, 2007, 360 pages.
Guide pratique de la consultation en gériatrie, par L. Hugonot-Diener, 2e édition, 2007, 176 pages.
Guide pratique de l'asthme, par B. Dautzenberg, 3e édition, 2006, 184 pages.
Guide pratique de la consultation en pédiatrie, par J. Valleteau de Moulliac, J.-P. Gallet, B. Chevallier, 8e édition, 2005, 368 pages.
Guide pratique de psychiatrie, par F. Rouillon, 2e édition, 2005, 168 pages.
Guide pratique du traitement des douleurs, par T. Binoche, C. Martineau, 2e édition, 2005, 368 pages.
Guide pratique de l'hypertension artérielle, par X. Girerd, J.-Y. Le Heuzey, S. Digeos-Hasnier., 3e édition, 2005, 224 pages.
Guide pratique de la ménopause, par P. Lopès, F. Trémollières, 2e édition, 2004, 216 pages.
Guide pratique d'ORL, par C. Dubreuil, P. Céruse, 2004, 224 pages.
Guide pratique de cancérologie, par J.-B. Méric, L. Zelek, D. Khayat, 3e édition, 2004, 336 pages.
Guide pratique d'hématologie, par F. Garban, C. Barro, 2003, 216 pages.
Guide pratique de médecine physique et réadaptation, par A. Thevenon, 2003, 272 pages.
Guide pratique de pneumologie, par B. Dautzenberg, 2002, 336 pages.
Guide pratique de psychogériatrie, par J.-P. Clément, N. Darthout, 2002, 352 pages.
Guide pratique d'urologie, par B. Dufour, 2002, 320 pages.
Guide pratique de cardiologie, par G. Jondeau, F. Beauvais, F. Chikli, C. Guiti, 2002, 320 pages.
Guide pratique de rhumatologie, par B. Mazières, A. Cantagrel, A. Constantin, M. Laroche, 2e édition, 2002, 768 pages.

Autres ouvrages :

Pharmacie clinique et thérapeutique, par l'Association Nationale Des Enseignants De Pharmacie Clinique et F. Gimenez, 2008, 1344 pages.
Le pied diabétique, par G. Ha Van. *Collection Abrégés de Médecine*, 2008, 240 pages.
Nutrition de la personne âgée, par M. Ferry, *et al. Collection Abrégés de Médecine*, 2007, 336 pages.
Pédiatrie, par A. Bourrillon. *Collection Pour le praticien*, 2008, 848 pages.
Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, par le Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. *Collection Abrégés connaissances et pratique,* 2007, 512 pages.
Éducation thérapeutique, par D. Simon, P.-Y. Traynard, F. Bourdillon, A. Grimaldi. *Collection Abrégés de Médecine*, 2007, 288 pages.
Nutrition. Principes et conseils, par L. Chevallier. *Collection Abrégés de Médecine*, 2005, 280 pages.
Diabète et maladies métaboliques, par L. Perlemuter, G. Collin de l'Hortet, J.-L. Sélam, 2003, 352 pages.
Les dyslipidémies, par G. Luc, J.-M. Lecerf. *Collection Consulter prescrire*, 2002, 144 pages.

MEDIGUIDES

Guide pratique du diabète

André Grimaldi

Professeur des universités
Chef du service de diabétologie,
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.

Agnès Hartemann-Heurtier

Professeur des universités
Service de diabétologie,
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.

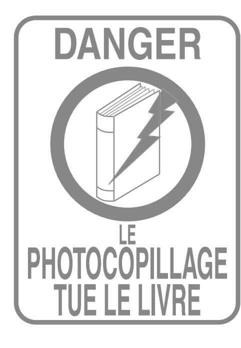
Avec la collaboration de :

S. Jacqueminet
F. Bosquet
N. Masseboeuf
M. Halbron
C. Sachon

4e édition



ELSEVIER
MASSON



À tous nos aînés dans la spécialité

Les auteurs

ISBN : 978-2-294-70489-5

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Préface de la quatrième édition

André Grimaldi et son équipe ont construit une grande école de Diabétologie. Leur expertise, leur engagement les inscrivent en droite ligne avec les bâtisseurs de la clinique moderne du diabète en France, Maurice Dérot, Jacques Mirouze et Georges Tchobroutsky. C'est donc avec impatience et grand intérêt que nous attendions de découvrir la nouvelle édition de leur « Guide pratique du diabète », incontournable ouvrage pour tout professionnel de santé engagé dans le traitement de cette maladie chronique. Il s'agit bien d'une « nouvelle » édition complétée des conceptions et des recommandations les plus récentes, éclairée d'une expérience clinique qui s'est enrichie, développée et approfondie.

Un « *Guide pratique* » ? Nous voici, en effet, guidés dans la diversité et la complexité des situations cliniques, conduits par les nouveaux concepts physiopathologiques et les innovations techniques et pharmacologiques. Pas de fioriture : une question pertinente, une solution pragmatique, une pensée claire. Pas d'oubli, pas d'évitement. Pas d'affirmation péremptoire, acceptation des limites des connaissances, mise en perspective. Chaque problème trouve ici son expression et sa formulation dans le contexte de la pratique quotidienne. On croit une question oubliée, la voici peu après traitée. Pas d'hospitalo-centrisme, pas de diabéto-centrisme, chaque médecin trouvera son compte. Le pragmatisme et la précision des conseils de prise en charge qu'il s'agisse du maniement des médicaments ou de la prise en charge des complications, par exemple podologiques, sont remarquables. Ainsi, le *Guide pratique* tient sa promesse : nous disposons d'un « mode d'emploi » pour faire face, pour agir. Mode d'emploi « médical » mais également mode d'emploi pour le patient lui-même que l'on saura conseiller grâce à la masse d'informations médicales et sociales qui lui sont destinées.

Mais cet ouvrage va bien au-delà d'une somme de recommandations bien ordonnées. L'incontournable « *evidence-based medicine* » forte de sa justification scientifique, médicale et économique est sous-jacente à chaque étape de la démonstration : c'est une force. Mais elle se complète d'une question essentielle, celle de la *pertinence* clinique des recommandations et des pratiques, celle de modalités pratiques de leur application, celle de leur adaptation à l'individu ou plus exactement à la personne. Pas de langue de bois, on sait qu'André Grimaldi ne la pratique guère : il ne s'agit pas de formuler des recommandations bien pensantes mais d'affirmer l'impérieuse nécessité de l'adaptation individuelle. C'est là une « marque de fabrique » des quelques équipes qui, comme celle d'André Grimaldi, ont su placer comme principe fondamental de compléter l'approche scientifique et médicale moderne des maladies quantitatives, d'une réflexion sur la maladie chronique en tant qu'adaptation. Expliquons-nous. La médecine des maladies métaboliques telles que le diabète est basée sur des définitions quantitatives populationnelles (le seuil de glycémie ou d'IMC) et sur des essais sur de larges cohortes. Sans ces données, sans cette approche, la médecine moderne

n'existerait pas. Mais le médecin n'a pas affaire à une population, il est face à un individu qui se situe en un point éminemment variable et évolutif par rapport à l'espace décrit par les études populationnelles (épidémiologie descriptives, essais randomisés etc). Instruit par la science, le médecin pratique en artisan, fait du sur mesure. Il intègre deux dimensions majeures de la maladie chronique : a) une évolution qui dépend de déterminants comportementaux (alimentation, sédentarité) et environnementaux ; b) une situation évolutive dont les traitements impliquent des actes techniques et des modifications des modes de vie. C'est fondamentalement un problème de gestion durable de la contrainte et de l'astreinte : le médecin est durablement au service d'une personne fragilisée dont il cherche à réduire la vulnérabilité tout en ayant pour objectif de renforcer l'autonomie par rapport au système médical. Ce double mouvement est central dans la prise en charge de la maladie chronique. Il implique un changement radical de paradigme qui va bien au-delà du transfert de compétence vers le patient. D'où l'importance des dimensions psychologiques et sociales. D'où la nécessité d'introduire l'éducation thérapeutique dont l'équipe d'André Grimaldi est experte. D'où les réflexions sur les positions, voire les postures, médicales. D'où la qualité première de cette ouvrage : maintenir une exigence scientifique et médicale sans transformer subrepticement la clinique en une application abrupte de pratiques normées. Primauté de l'individu, de l'autonomie.

Professeur Arnaud Basdevant
Chef du service de nutrition
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.

Préface de la troisième édition

Le Guide pratique du diabète de André Grimaldi est devenu un classique. Le corps de l'ouvrage, son style, les principales idées qui en organisent le raisonnement et la démarche, ont été conçus avec la première édition il y a une dizaine d'années. Le choix fait dès le départ par André Grimaldi d'une adaptation régulière de son livre aux évolutions à la fois de la science et de ses propres idées sur la prise en charge du patient diabétique, sans pour autant en changer l'esprit éditorial, justifie qu'on puisse à mon sens parler d'un classique avec cette 3e édition.

Je voudrais reprendre avec l'éclairage du recul quelques commentaires des préfaces antérieures. Marcel Legrain insistait sur l'homogénéité de pensée et la clarté d'exposition de ce guide. Ces qualités restent intactes. Je préfère de loin un ouvrage comme celui-ci, écrit par une seule personne et son équipe, à des traités peut-être plus ambitieux mais finalement moins réussis qui juxtaposent des chapitres issus d'auteurs et d'écoles de pensées différents. Ces grands traités multi-auteurs ont sans doute un intérêt académique, ils font penser à des leçons magistrales en amphithéâtre données dans différentes universités par des professeurs très différents et comme réunis ensemble dans le livre. C'est bien, c'est polyphonique mais c'est aussi parfois un peu cacophonique. Pour le praticien, qui veut une référence pratique pour prendre en charge tel patient singulier, ces grands traités multi-auteurs sont à mon sens de moindre utilité que le *Guide pratique du diabète* de André Grimaldi.

Joël Ménard, dans sa préface à la 2e édition, écrivait fort justement que ce livre pourrait presque être écrit à la première personne : « je fais ceci, je conseille cela… ». C'est exactement de ce compagnonnage dont le praticien a besoin, à une condition bien sûr, la qualité d'expertise clinique de l'auteur. André Grimaldi connaît bien la littérature scientifique, il excelle à y faire le tri entre l'important et l'éphémère, chacun sait d'autre part qu'il est un grand clinicien de terrain, concrètement confronté chaque jour, en salle dans son service ou en consultation, à la réalité clinique du soin. Il a, comme l'écrivait Joël Ménard, décidé dans ce guide de proposer ses choix, d'expliquer sa manière de soigner. Le lecteur non spécialiste, étudiant, médecin généraliste… ferait bien de s'en inspirer. Le lecteur spécialiste pourra bien sûr, à tort ou à raison, discuter tel ou tel choix de ce guide. Qu'il fasse alors part de ses remarques à André Grimaldi. André Grimaldi est friand de ce type de débat. Il sait les mener, il est la plupart du temps convaincant mais il sait aussi se laisser convaincre. C'est ainsi que ce guide s'est amélioré au fil des éditions successives et continuera de le faire.

On parle souvent des recommandations officielles pour servir précisément de guide de bonne pratique aux praticiens. Plus ou moins anonymes, souvent fruits de compromis obscurs entre quelques-uns, ces recommandations officielles traduisent dans leur style, « il convient… », « il ne faut pas… », la démarche quelque peu bureaucratique qui préside à leur élaboration. Ces recommandations

officielles sont sans doute utiles, certaines sont d'ailleurs bonnes mais d'autres franchement mauvaises. Comment le praticien peut-il faire le tri? Je préfère donc clairement un guide pratique comme celui-ci: les conseils sont précis, personnalisés, appuyés à la fois sur la science et une longue pratique, il s'agit clairement de conseils, et non pas de consignes, à adapter à chaque patient singulier, il ne s'agit pas d'un carcan plus ou moins obligé, il s'agit de la bonne manière d'aider le praticien à mieux soigner.

Le diabète, de type 1 ou de type 2, est une maladie fréquente et grave. Les progrès scientifiques, en 10 ans, sont considérables : les insulines humaines des années 90 ont été remplacées par les analogues, de nouveaux hypoglycémiants oraux sont disponibles, de nouveaux syndromes comme le syndrome métabolique sont l'objet de discussions passionnées, de nombreuses grandes études cliniques ont permis de mieux cerner la place des traitements, non seulement hypoglycémiants mais aussi à visée cardiovasculaire… De manière générale, les exigences des médecins se sont accrues: on veut plus qu'avant normaliser HbA1c, lipides, pression artérielle, etc. C'est en réalité qu'on a les moyens de le faire, mieux qu'autrefois.

Cette troisième édition du *Guide pratique du diabète* de André Grimaldi prend évidemment ces progrès en compte. Mais en restant fidèle à l'esprit du livre: André Grimaldi et son équipe nous disent comment ils ont personnellement intégré ces progrès techniques dans leur pratique, pour concrètement soigner au plus près chaque personne présentant un diabète, en fonction du contexte, de l'état médical du patient, de sa personnalité, de son environnement, etc.

Qu'André Grimaldi soit remercié pour cette démarche.

Professeur Bernard Charbonnel
Chef du service d'endocrinologie,
diabétologie, nutrition
CHU Hôtel Dieu, Nantes

Préface de la deuxième édition

Un exercice médical de qualité est aujourd'hui indissociable d'une maîtrise de l'information, et de son analyse critique. Plus les connaissances augmentent vite, plus il est nécessaire de faire un choix, afin de bien comprendre le niveau de preuve donné par telle ou telle affirmation, telle ou telle observation, telle ou telle étude. Les vecteurs de l'information ainsi analysée sont de plus extrêmement nombreux : réunions professionnelles, journaux professionnels, sites Internet, enregistrements, et livres. Dans ce contexte, c'est un grand plaisir pour moi, et un grand honneur, d'écrire une préface à un livre de la qualité de celui rédigé par André Grimaldi et ses collaborateurs.

Le livre représente, à un moment donné, la synthèse faite par un professionnel de sa pratique, de ses connaissances, et de ses jugements de valeur. Puisque la pratique est importante pour écrire un livre, de manière naturelle se place le parallélisme entre la première préface du livre d'André Grimaldi, écrite par Marcel Legrain, et la préface de cette deuxième édition. Marcel Legrain rappelle qui a été Maurice Dérot, et ce que celui-ci lui a apporté. Il illustre ainsi le rôle fondamental du « modèle » en médecine. Le compagnonnage est la base de l'apprentissage de cet artisanat que reste, par beaucoup d'aspects, l'exercice médical. C'est avant tout parce que nous avons vu exercer un soignant que nous admirons, que consciemment et inconsciemment, nous tentons de répéter les habitudes qu'il tentait peut-être de nous donner, en ayant bien sûr l'impression de n'être qu'en partie compris. Il est donc normal que l'auteur de la deuxième préface salue d'abord l'auteur de la première, Marcel Legrain, dont il a vu se déployer l'attention bienveillante auprès des malades et dont il a appris, avec plaisir, et pour toujours, un enseignement structuré et vivant des étudiants.

Dans ce contexte de transferts des pratiques et des connaissances par la lecture, André Grimaldi a su expliquer dans ce livre ce qu'il réussit tous les jours. Le médecin moderne doit avoir assimilé de nombreux concepts physiopathologiques et pouvoir les transcrire, dans un deuxième temps, en la réalisation logique de tests diagnostiques adaptés au problème et en des choix thérapeutiques individualisés. La connaissance théorique est indispensable mais c'est la pratique répétée, améliorée sans cesse, qui permet de progresser. Pour transmettre aux autres ce progrès, la réflexion et l'esprit de synthèse qui sont nécessaires à l'écriture d'un livre n'ont pas manqué à André Grimaldi.

Certains s'étonneront, au moment où prolifèrent les recommandations d'experts pour la pratique clinique, de voir un médecin isolé se lancer avec quelques partenaires dans l'aventure de décrire toutes les situations susceptibles de concerner un diabétique au cours de sa vie et de proposer au cas par cas ses solutions. Finalement, le livre pourrait presque être écrit complètement à la

première personne : « Je fais ceci. Je fais cela. Je conseille ceci, je conseille cela ». Choquant diront certains, à un moment où un style très neutre permet de masquer derrière la recommandation d'un groupe d'experts leurs multiples divergences et la multiplicité des situations individuelles des personnes malades. En réalité, il ne faut surtout pas croire que les recommandations officielles pour la pratique clinique soient écrites exclusivement selon une analyse fine et exhaustive de la littérature médicale basée sur le niveau de preuve. Il est certes facile de faire la hiérarchisation des contributions apportées par les cas cliniques successifs, les études cas-contrôle, les études de cohorte, les essais thérapeutiques randomisés ou les méta-analyses. Mais lorsque tous les résultats de ces techniques sont regroupés, il y a de toute façon, à un moment ou à un autre, un élément d'appréciation subjectif de la valeur des résultats ainsi décortiqués. Ce jugement de valeur ne peut être valable que s'il est émis par ceux qui testent quotidiennement auprès des malades la vie réelle. Ceux-ci savent que rien n'existe jamais comme décrit dans les essais thérapeutiques. Les paramètres sociaux et psychologiques, les différences génétiques peuvent modifier l'application à l'individu des résultats globaux des études les mieux codifiées. Le transfert du résultat des études dans la vie réelle des malades est un peu imprévisible, quelle que soit la valeur du médecin. Comme le lecteur le découvrira avec plaisir, chacun des chapitres du livre d'André Grimaldi permet d'avoir un socle physiopathologique, une pratique et leur traduction en termes simples sur le soin des malades. L'expérience clinique étendue de l'auteur et celle de ses collaborateurs permettent de trouver facilement une réponse aux questions que se pose celui dont la vie de tous les jours n'est pas faite exclusivement du soin des diabétiques. Parmi les multiples articles disponibles et les multiples recommandations, André Grimaldi a fait un choix. Il explique sa manière de soigner les malades. Il a fait sa propre sélection et la propose à ses lecteurs.

N'oublions pas que le contenu n'est pas le seul paramètre à envisager. La forme compte beaucoup. Le livre a bien sûr sa place dans les méthodes d'accès à l'information. Bien édité, bien présenté, il permet un accès facile à un texte dont l'origine est garantie. La neutralité vis-à-vis des différentes forces économiques est ici certaine. Associé aux revues et à l'Internet, le livre peut aider à tous moments celui qui chaque année suit 30 à 50 diabétiques, en donnant un accès facile à la réflexion de celui qui en soigne chaque année 300 à 500, ou plus.

Je souhaiterais terminer cette préface en élargissant le champ de la santé publique. Dans son livre, André Grimaldi présente à juste titre le problème du diabète non insulinodépendant comme un problème de santé publique parce que cette condition pathologique est fréquente, et parce que la maladie est longue et sévère dans ses complications. Je voudrais insister sur deux autres aspects importants qui font du diabète un problème de santé publique indépendant des nombres et de la gravité. Les habitudes alimentaires des Français et leur capacité à faire de l'exercice physique évoluent en permanence sur des décennies successives. Parce que la nourriture est l'un des grands marchés mondiaux, elle est bien sûr l'objet de forces puissantes de marketing. Toutes les incitations existent pour faire manger plus : la taille du marché est fonction de l'activisme des consommateurs, réactivé par la publicité. Il faut donc créer des forces de marketing

qui nous conduisent à manger mieux, plutôt que manger plus et ceci à un prix abordable pour tous. Ce n'est pas simple. L'offre qui est faite, en particulier lorsque la nourriture est rapide et peu coûteuse, peut cumuler l'excès de calories, l'excès de graisses saturées, l'excès de sel. Si l'on sait que derrière l'industrie agroalimentaire entrent en jeu tous les aspects du commerce international des aliments, on voit pour quelles raisons le diabète est un problème mondial de santé publique. Le facteur favorisant majeur du diabète de type 2, l'excès de poids, est fortement dépendant du marché international de la nourriture. L'éducation à la santé risque de ne pas être suffisante dans sa forme un peu trop didactique, voire roborative, et dans ses attitudes d'interdictions. C'est probablement plus le marketing de produits sains et diversifiés qui peut faciliter la prévention de l'excès de poids et donc la prévention du diabète. Il faudrait y ajouter la touche de méfiance nécessaire vis-à-vis de certaines allégations santé. La recherche d'un profit financier est une composante trop fréquente des problèmes dits de santé publique. Elle est présente ici, responsable, voire coupable, du risque d'augmentation de la prévalence de la maladie dans une population vieillissante.

Un autre aspect sociétal et culturel de la prévention du diabète est la nécessité d'un exercice physique d'intensité suffisante. Cette approche peut mettre en jeu la politique de sport à l'école, les propositions faites par les maires et les conseils généraux pour faciliter l'accès aux installations sportives. Il y a aussi des choix de société entre regarder le sport à la télévision ou pratiquer le sport. Le médecin, l'infirmière, la diététicienne, le kinésithérapeute, le podologue et les divers spécialistes sont très importants pour soigner le diabète. La Société est elle aussi très importante pour prévenir le diabète, en créant un environnement social qui soit favorable à la prise en charge par eux-mêmes de diabétiques bien éduqués, par la promotion de certains comportements.

Un autre aspect très particulier de la prise en charge des diabétiques est la qualité de l'organisation d'ensemble du système de soins. Les assistantes sociales, les éducateurs ont un rôle à jouer. Les aides à domicile sont importantes pour la prise en charge des diabétiques à un certain moment de leur vie. Il faut donc que le diabétique et sa famille sachent circuler dans le système de soins. L'information qui est donnée actuellement est opaque, et relève plus des compétitions entre professionnels que d'une logique « patient ». Cette logique « patient » doit remplacer la logique « client ». Les personnes malades sont mal renseignées. Elles ne sont pas responsabilisées. Il s'agit là d'un domaine où les progrès peuvent être énormes. Ils sont parfois délégués au mot magique de « réseau ». Les réseaux ne doivent pas être des organisations opportunistes, ayant pour objectif essentiel de mieux se répartir le gâteau des soins remboursés. Le réseau est essentiellement une ouverture volontariste des soignants les uns vers les autres, vers les malades et vers la population. Leur création posera bien sûr le problème d'un choix entre le remboursement à l'acte et la capitation. Pour les maladies chroniques, il n'est pas impossible qu'en quelques années, on se rende compte que les inconvénients réels du paiement à l'acte l'emportent sur les inconvénients possibles de la capitation. Espérons que les résultats obtenus par les réseaux feront l'objet d'un chapitre complet, lors de la troisième version de ce livre !

En attendant, dans la vie de tous les jours, face aux multiples questions que peut poser un diabétique, le soignant peut consulter en toute confiance le livre d'André Grimaldi. Les analyses sont complètes, et les conclusions sont sages.

Professeur Joël Ménard
Faculté de Médecine Broussais – Hôtel-Dieu,
Santé publique et informatique médicale
Septembre 2001.

Préface de la première édition

L'amicale confiance du Professeur Grimaldi, dont témoigne sa proposition de rédiger cette préface, m'a remis en mémoire l'accueil reçu et l'exemple fourni par le Professeur Maurice Dérot dans le cadre de mes fonctions d'interne dans son service, en 1949, à l'Hôtel-Dieu de Paris : délicatesse, conscience professionnelle, exigence scientifique. Grâce à sa confiance, je découvrais dans la joie une double activité médicale passionnante : la prise en charge du diabète et le combat contre l'insuffisance rénale aiguë. Ni le patron chevronné, ni le jeune interne ne prévoyaient à l'époque le remplacement définitif de la fonction rénale par les méthodes de dialyse et de transplantation. Pourtant, 20 ans plus tard, le combat contre l'insuffisance rénale chronique terminale du diabétique liait dans une amicale collaboration les services de diabétologie et de néphrologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. Merci mon cher patron de m'avoir ouvert la voie, merci chers amis diabétologues pour la richesse d'un combat partagé.

Ce « guide » se définit, à juste titre, comme « pratique », ce qui ne veut pas dire simpliste. Les exposés frappent par leur clarté. Ils sont conçus au service du patient dans le cadre d'une politique de soins homogène, constamment rappelée au cours de l'ouvrage. Ce travail collectif se veut le guide de référence utile à toux ceux qui sont engagés dans la « longue marche » du contrôle du diabète. Il met en exergue l'essentiel du traitement curatif et préventif sous la forme de conduites à tenir face aux diabètes insulino- et non insulinodépendants et à leurs multiples complications, hélas encore trop fréquentes. Un compliment tout particulier doit être porté pour la lucidité et l'utilité de très nombreux « encadrés », véritable synthèse du guide. Bravo aussi pour n'avoir pas écarté de l'analyse le pourquoi des troubles, la genèse des désordres métaboliques et des lésions anatomiques avec la part du connu et de l'inconnu… Sémiologie, thérapeutique, prévention, physiopathologie sont compagnons de voyage à travers une rédaction particulièrement explicite. Le but est clair ! Que patients, généralistes, diabétologues, spécialistes divers, médecins et non médecins prennent la route commune derrière une même bannière : « Diabétique je le suis, actif et bien portant je peux l'être. Je traite mon diabète en me faisant plaisir ».

Cet objectif n'exclut ni la complexité des problèmes ni la fréquence, encore trop grande, des échecs. Bien au contraire, le guide les explicite pour mieux les combattre. Comment garantir la réalité et la qualité de l'autocontrôle glycémique? Comment faire respecter la répartition des apports glucidiques, le bon choix et la durée de l'activité physique? Fond d'œil, protéinurie, à quel rythme sont-ils contrôlés? Le médecin, scientifique, analyse avec curiosité les résultats des dosages des diverses fractions lipidiques – pourquoi pas – mais le médecin, clinicien, regarde-t-il les pieds trop serrés dans des chaussures dont l'esthétique appelle l'ischémie… ?

Comment faire jouer au mieux l'orchestre en charge de la symphonie du diabète? Patient, généraliste, diabétologue, ophtalmologue, néphrologue, podologue, psychologue, sociologue…, qui dirige? Le patient, le diabétologue, le généraliste… ou personne ! Le podologue face à certains désastres lève parfois la tête et ouvre la bouche pour convaincre qui? Notre système de soins est-il bien adapté à un objectif de durée exceptionnelle et de grande complexité ? Comment en France soigner mieux le million de diabétiques connus et comment prendre en charge les 500 000 qui s'ignorent?

Les coauteurs de ce livre, fortement motivés, collaborent au sein d'un réseau ville-hôpital. Quels en sont les avantages, les limites, les manques éventuels pour le patient comme pour les soignants ? Faut-il maintenir le système actuel avec la liberté totale du choix du patient ou coordonner les soins de façon plus contraignante, avec l'espoir d'offrir une médecine de meilleure qualité ? Quelle structure de soins faudrait-il privilégier dans l'avenir? Comment, à quel prix ? Réponse dans un chapitre supplémentaire… de la prochaine édition.

Dès maintenant, bravo à tous les auteurs pour cette analyse lucide des règles de la délivrance du meilleur soin au diabétique. Un grand merci.

Marcel Legrain (†)
Professeur honoraire de la Faculté de Médecine
Pitié Salpêtriere, Janvier 1997.

1 Le diabète, un problème de santé publique

› **Le diabète non insulinodépendant est une maladie en expansion. Sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement, à la sédentarité et à l'obésité des populations.**
› **On compte 20 millions de diabétiques aux États-Unis, contre 3 millions en France.**
› **Le coût de la maladie va croissant : aux États-Unis plus de 40 % des dialysés sont diabétiques, en France plus de 20 %.**

On compte en France environ 4 % de diabétiques connus (soit 2 500 000), auxquels il faut ajouter 300 000 à 500 000 qui s'ignorent. L'augmentation est de 5 % par an. Le nombre de diabétiques est évalué à 40 millions en Europe, à 20 millions aux États-Unis et à 250 millions dans le monde.

En fait, ces chiffres recouvrent **deux maladies bien différentes :**

- **le diabète insulinodépendant, ou diabète de type 1,** survenant le plus souvent avant l'âge de 20 ans, représentant 5 à 10 % des diabètes ;
- **le diabète non insulinodépendant, ou diabète de type 2,** survenant le plus souvent dans nos régions après 50 ans, et représentant environ 90 à 95 % des diabètes.

C'est le diabète non insulinodépendant qui pose un problème de santé publique car sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement et au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés. Mais cette maladie de pléthore n'épargne pas les pays sous-développés où le diabète non insulinodépendant atteint parfois une prévalence de 20 à 30 % en raison d'une prédisposition héréditaire, associée à une modification rapide du mode de vie caractérisée par une urbanisation brutale allant de pair avec une sédentarisation et une alcoolisation des populations.

Le diabète est responsable d'un taux élevé de complications dégénératives représentant le principal coût financier de la maladie.

En France et en Europe du Sud, 30 % des nouveaux dialysés sont diabétiques (soit en France 2 300 nouveaux dialysés par an). Ce taux dépasse 50 % aux États-Unis, dans les pays scandinaves, et atteint 40 % en Alsace et dans l'île de La Réunion. Environ 70 % des diabétiques dialysés sont en fait des diabétiques non insulinodépendants (de type 2) insulinotraités.

Le diabète reste la première cause médicale de cécité avant 50 ans dans les pays industrialisés (après 50 ans, le diabète vient après le glaucome et la dégénérescence maculaire sénile, et il vient après le trachome dans les pays sous-développés). On comptabilise chaque année aux États-Unis 5 000 à 10 000 nouveaux cas de cécité due au diabète et 500 à 1 000 en France. On estime que 2 % des diabétiques deviendront aveugles.

Dix pour-cent des diabétiques subiront un jour une amputation d'orteil, de pied ou de jambe et 4/5 de ces diabétiques amputés sont en fait des diabétiques de type 2 ; 85 000 amputations par an aux États-Unis sont dues au diabète. Le taux annuel en France se situerait autour de 10 000. Près de 25 % des jours d'hospitalisation pour diabète sont en effet dus à des problèmes podologiques avec des durées moyennes d'hospitalisation fort longues, autour de 30 jours.

Cinquante pour-cent des diabétiques meurent d'insuffisance coronaire, et 20 à 25 % des angioplasties et pontages coronaires sont réalisés chez des diabétiques.

Finalement, le diabète est la quatrième cause d'hospitalisation et de décès. Il représente 4 % du budget santé de la nation. Son coût est estimé à 8 milliards d'euros, pour moitié coût direct et moitié coût indirect. Il est plus parlant encore pour le clinicien de dire qu'une amputation de jambe revient au salaire de deux infirmières plein temps pendant un an.

Or, en 1989, les représentants de l'OMS, des gouvernements européens et des organisations de malades, dont les représentants de la France, ont adopté dans le village de Saint-Vincent une déclaration rappelant les bonnes pratiques médicales diabétologiques et fixant pour objectif dans les cinq ans une réduction d'un tiers à la moitié des complications du diabète. En effet, plusieurs études ont montré de façon convergente que **la modification de l'organisation des soins visant à obtenir une formation des patients eux-mêmes permet de réduire de 50 % à 75 % le taux des amputations.**

Pour en savoir plus

Diabète, données épidémiologiques françaises. Diabetes & Metabolism 2000 ; 26 [hors série].

Diabète sucré : prise en charge, traitement et recherche en Europe. La déclaration de Saint-Vincent et son programme. Adaptation française par le Conseil Supérieur du Diabète. Diabète Métab 1992 ; 18 : 329-77.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Resource utilization and costs of care in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1995 ; 18 : 1468-78.

Épidémiologie et prise en charge des causes du diabète. Les données de l'assurance maladie. Diabetes & Metabolism 2000 ; 26 [Suppl. 6].

Grimaldi A, Heurtier A. Critères diagnostiques du diabète de type 2. Rev Prat 1999 ; 49 : 16-21.

Programme de santé publique sur la prise en charge du diabète de type 2. Caisse Nationale d'Assurance Maladie, octobre 1999.

Pugh JA, Medina RA, Cornell JC, Basu S. NIDDM is the major cause of diabetic end-stage renal disease : more evidence from a tri-ethnic community. Diabetes 1995 ; 44 : 1375-81.

2 Quand et comment diagnostiquer un diabète

- **Il suffit de doser la glycémie à jeun !**
- **On compte en France environ 300 000 à 500 000 diabétiques qui s'ignorent. Le diagnostic est fait en moyenne avec un retard de cinq ans, parfois à l'occasion de complications.**
- **On doit donc dépister un diabète non insulinodépendant chez les personnes de plus de 40 ans ayant des facteurs de risque, en particulier une hérédité familiale, une obésité et/ou une répartition androïde des graisses, une sédentarité.**

Le diabète est défini par **une hyperglycémie chronique** : une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L), ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L), ou encore une glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) supérieure ou égale à 2 g/L, et ce à deux reprises.

Les valeurs glycémiques indiquées ici correspondent à un dosage sur plasma veineux par la technique enzymatique spécifique de la glucose oxydase, avec une normale comprise entre 0,70 et 1, 50 g/L.

Quand penser au diabète ?

Le syndrome cardinal diabétique comprenant une polyuro-polydipsie, une asthénie, un amaigrissement, une hyperphagie, n'apparaît que pour des glycémies nettement supérieures à 3 g/L, responsables d'une forte glycosurie provoquant une polyurie osmotique entraînant à son tour une polydipsie. Non exceptionnellement, c'est une infection cutanée ou uro-génitale (balanite, mycose vaginale, cystite…) qui est l'occasion de découvrir le diabète. Trop souvent c'est une complication « dégénérative » qui conduit au diagnostic : cruralgie, paralysie oculomotrice, plaie du pied, baisse de l'acuité visuelle, accident cardiovasculaire…

Cependant, le plus souvent, l'hyperglycémie modérée est asymptomatique. Tout au plus peut-on constater une discrète perte pondérale (de 1 à 3 kg) et une asthénie, mais le malade peut se sentir en parfaite forme physique.

Comment affirmer le diabète ?

Pour porter le diagnostic de diabète, point n'est besoin de doser l'insulinémie ou le peptide C ou les anticorps anti-îlots, ou de demander une échographie ou un scanner du pancréas, même si ces examens sont parfois utiles pour l'enquête étiologique. **Le dosage répété de la glycémie, à jeun suffit**.

La nouvelle définition du diabète n'a pas remis en cause la méthodologie : il s'agit toujours de l'hyperglycémie chronique à risque de microangiopathie diabétique, en particulier de rétinopathie. « L'étalon-or » n'a pas été modifié : il s'agit toujours d'une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée orale. Il a seulement été décidé de simplifier le dépistage en abandonnant le dépistage en deux temps proposé antérieurement.

Auparavant, on faisait d'abord un dosage de la glycémie à jeun ; si celle-ci était supérieure à 1,40 g/L (7,7 mmol/L) à deux reprises on considérait qu'il n'y avait pas lieu de faire d'hyperglycémie provoquée orale car, dans cette situation, la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO était pratiquement toujours supérieure ou égale à 2 g/L. L'HGPO n'était donc effectuée que lorsque la glycémie à jeun était inférieure à 1,40 g/L. Les experts ont voulu simplifier la technique de dépistage, l'HGPO étant un examen à la fois relativement complexe, coûteux et surtout insuffisamment reproductible.

Il a donc été décidé de calculer la valeur glycémique à jeun qui correspondait le mieux (meilleur compromis entre sensibilité et spécificité) à la glycémie de 2 g/L à la deuxième heure de l'HGPO. C'est ainsi qu'a été fixé le **seuil glycémique à jeun de 7 mmol/L, soit 1,26 g/L**. Cette nouvelle définition entraîne un diagnostic par excès dans 20 % des cas environ et une absence de diagnostic par défaut dans 20 % des cas, mais sa simplicité et sa reproductibilité en font un outil de dépistage efficient. On espère ainsi dépister environ 40 millions de diabétiques méconnus dans le monde et 200 000 à 400 000 en France.

Les limites de la définition

Définition du diabète par l'OMS

Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L), à deux reprises, est suffisante pour affirmer le diagnostic. Il n'y a pas lieu de demander une hyperglycémie provoquée orale.

La définition du diabète réduit donc la maladie à un signe biologique : l'hyperglycémie, en ne retenant que les valeurs à risque de rétinopathie. Cette définition de la maladie par le risque encouru a l'avantage de fixer l'objectif de prévention de la microangiopathie rétinienne : moins de 1,26 g/L avant les repas (cela correspond à une HbA1c de 6,5 %, valeur en-deçà de laquelle il n'a pas été trouvé d'apparition ou d'aggravation de la microangiopathie au cours de l'étude prospective randomisée de Kumamoto).

Qu'en est-il du risque pour les autres complications de la maladie : néphropathie, neuropathie et surtout macroangiopathie ?

Les valeurs glycémiques seuils semblent identiques pour le risque de **glomérulopathie** et de **neuropathie**, encore que les personnes âgées pourraient avoir une vulnérabilité axonale à des glycémies moins élevées.

Les résultats des études internationales sur les seuils glycémiques à risque de **macroangiopathie** (athérosclérose) sont discordants. Le risque dépendrait en effet de l'existence ou non d'un syndrome d'insulinorésistance métabolique. En sa présence, même une hyperglycémie très modérée (supérieure à 1 g/L) comporterait un risque de survenue d'accident cardiovasculaire (*voir* p. 23).

En ce qui concerne le **risque fœtal**, il est clair que les valeurs glycémiques retenues ne peuvent être les mêmes ; la plupart des auteurs s'accordent pour considérer comme pathologique une glycémie à jeun supérieure à 0,95 g/L au cours de la grossesse (*voir* p. 249).

Comment définir et reconnaître le « prédiabète », qu'il s'agisse de l'insulite auto-immune du prédiabète de type 1 ou de l' insulinorésistance du prédiabète de type 2 ?

La question est d'importance, puisque c'est à ce stade de la maladie que l'on peut mettre en œuvre une prévention efficace du diabète de type 2 (la prévention du diabète de type 1 reste du domaine de la recherche).

Quelle est la signification de la zone intermédiaire entre les valeurs glycémiques normales et les valeurs glycémiques diabétiques, zone intermédiaire appelée « hyperglycémie à jeun non diabétique » ?

(*voir* p. 8)

Pourquoi ne pas recourir au dosage de l'HbA1c pour définir le diabète ?

Le dosage de l'HbA1c, qui sert à définir les seuils et les objectifs thérapeutiques, devrait, dans une conception pragmatique, servir à définir le diabète. On reconnaîtrait comme diabétiques les patients ayant une HbA1c à plusieurs reprises supérieure à 6 ou à 6,5 %. Si cette pratique peut être acceptable sur le plan individuel, elle ne peut pas à ce jour être adoptée à l'échelle internationale pour plusieurs raisons :

- théoriques : la glycation est un processus non enzymatique, mais il existerait également un processus de déglycation enzymatique variable d'une personne à l'autre, si bien que l'on distingue des forts et des faibles "glyqueurs". L'HbA1c ne reflèterait donc pas toujours fidèlement la moyenne glycémique ;
- les dosages actuels ne mesurent pas exactement l'HbA1c. La méthode de dosage internationale de référence est la spectrométrie de masse avec des valeurs beaucoup plus basses que les valeurs actuelles. Cette technique de dosage ne peut pas être une technique de routine, mais elle va devenir la technique de référence sur laquelle devront s'ajuster l'ensemble des méthodes de dosage. Le mode d'expression des résultats est en débat. Certains proposent de rendre les résultats en équivalents glycémiques ;
- reste que toutes les techniques de dosage actuellement utilisées ne sont pas standardisées. Malgré des progrès récents, 10 % des dosages en France restent non fiables ;

- financières : l'examen n'est pas disponible dans tous les pays de la planète alors que le dosage de la glycémie reste un examen facilement accessible.

Conduite à tenir lors de la découverte d'une hyperglycémie

Est-ce une urgence ?

Oui, si altération de l'état général (amaigrissement important, déshydratation, fièvre…) ou si cétose (tremper une bandelette, Kéto-Diastix® ou Kéto-Diabur Test®, dans l'urine). *A fortiori* si acidocétose (nausées, vomissements, douleurs abdominales, polypnée). Le malade doit être adressé en urgence à l'hôpital.

En dehors de l'urgence :

- répéter le dosage glycémique ;
- faire un bilan pour répondre aux trois questions essentielles :
  - est-ce un diabète de type 1 ou un diabète de type 2, ou existe-t-il des arguments pour un autre type de diabète ?
  - existe-t-il des complications ?
  - existe-t-il une pathologie sous-jacente ? (hyperthyroïdie, infection, syndrome inflammatoire…)

Adresser le malade en consultation spécialisée si :

- diabète de type 1 vraisemblable nécessitant une insulinothérapie et une éducation spécialisée ;
- complications.

Proposer

dans les mois qui suivent le diagnostic une éducation thérapeutique sur les risques de la maladie et les moyens de la prévenir, en partant des connaissances et des croyances du patient.

Bilan à réaliser lors de la découverte d'un diabète non insulinodépendant

S'assurer du diagnostic par un second dosage s'il n'existe pas de signes cardinaux patents de diabète.

En fonction de la clinique et non de façon systématique, **rechercher une éventuelle étiologie** (endocrinopathie en particulier, hyperthyroïdie, pancréatite chronique, hémochromatose, cancer du pancréas, diabète auto-immun d'évolution lente, formes héréditaires monogéniques rares, traitements corticoïdes, traitement du sida ou traitement par psycholeptiques favorisant la survenue d'un syndrome métabolique).

Rechercher systématiquement des complications : fond d'œil (angiographie rétinienne seulement si anomalie au fond d'œil), électrocardiogramme, examen soigneux des pieds et, en cas d'abolition ou de diminution nette d'un pouls, écho-Doppler des vaisseaux des membres inférieurs, microalbuminurie sur les urines de la nuit ou sur miction, bilan lipidique (cholestérol, triglycérides, HDL-cholestérol).

Pour en savoir plus

The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 1998 ; 21 : 5-19.

Grimaldi A, Heurtier A. Critères diagnostiques du diabète de type 2. Rev Prat 1999 ; 49 : 16-21.

Grimaldi A et al., Traité de diabétologie, Flammarion, Paris, 2005, p. 3-19.

3

Hyperglycémie à jeun et intolérance aux hydrates de carbone

ou faut-il encore demander des HGPO ?

› **Entre les valeurs glycémiques normales et les valeurs glycémiques définissant le diabète, il existe une zone intermédiaire.**
› **Pour la glycémie à jeun, cette zone, située entre 1,10 g/L et 1,26 g/L, est appelée hyperglycémie à jeun non diabétique.**
› **Pour la glycémie après charge en glucose, cette zone, comprise entre 1,40 et 2 g/L à la deuxième heure de l'HGPO, est appelée intolérance aux hydrates de carbone.**

Quelle signification ?

L'hyperglycémie à jeun non diabétique comme l'intolérance aux hydrates de carbone n'ont pas la même signification physiologique. L'hyperglycémie à jeun témoigne d'une augmentation de la production hépatique de glucose secondaire à la néoglucogénèse, stimulée par l'augmentation des acides gras et par la carence insulinique relative, alors que l'hyperglycémie après charge en glucose reflèterait plutôt l'insulinorésistance musculaire et le défaut de freination de la glycogénolyse hépatique.

Quoiqu'il en soit, elles ont la même valeur prédictive pour le clinicien :

- elles ne comportent pas de risque de microangiopathie ;
- elles comportent **un risque important de survenue d'un diabète**, estimé de 25 à 50 % sur 10 ans. L'importance du risque est en fait corrélé au degré de la surcharge pondérale ;
- elles comportent enfin **un risque de macroangiopathie**, avec un risque relatif estimé à 1,3-1,5. En fait, ce risque dépend surtout de l'association aux autres facteurs de risque cardio-vasculaire inclus dans le syndrome métabolique : hypertension artérielle, hyperlipidémie, obésité abdominale. L'existence d'une microalbuminurie associée est également un marqueur de risque cardiovasculaire.

Facteurs de risque de survenue d'un diabète de type 2 (non insulinodépendant) justifiant un dépistage systématique par dosage de la glycémie à jeun

- Surcharge pondérale avec index de masse corporelle : poids (kg)/taille^2 (m) > 25.
- Répartition androïde abdominale avec un tour de taille > 90 cm chez la femme, > 100 cm chez l'homme (pour la population asiatique, on compte 10 cm en moins, soit 80 cm chez la femme et 90 cm chez l'homme).

- Hérédité diabétique chez les apparentés de premier degré (père, mère, frères, sœurs).
- Antécédent de dosage de glycémie à jeun > 1,10 g/L ou même > 1 g/L en cas d'obésité ou de répartition androïde des graisses.
- Pour les femmes, enfant de poids de naissance ≥ 4,5 kg.
- Hypertension artérielle (PA ≥ 140/90 mmHg).
- Traitement par diurétiques thiazidiques ou par ß-bloquants (indépendamment de l'hypertension artérielle).
- Hypertriglycéridémie (TG ≥ 2 g/L).
- Manifestations cliniques d' athérome.
  - L'existence d'une hérédité de premier degré sans aucun facteur de risque personnel doit entraîner une surveillance de la glycémie à jeun tous les trois à cinq ans.
  - Après l'âge de 40 ans, l'existence de facteurs de risque personnels doit entraîner un dosage annuel de la glycémie.

Faut-il encore demander des HGPO ?

Certains défendent cette position d'un triple point de vue.

L'HGPO permettrait de mieux séparer la normalité du défaut de tolérance glucidique non diabétique, avec une concordance entre l'hyperglycémie à jeun non diabétique et l'intolérance aux hydrates de carbone ne dépassant pas 50 %. Cependant la concordance entre l'hyperglycémie à jeun diabétique (> 1,26 g/L) et la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO supérieure ou égale à 2 g/L est tout à fait satisfaisante sur le plan épidémiologique, d'autant que l'HGPO est moins reproductible que la glycémie à jeun et qu'un diagnostic individuel nécessite la répétition des dosages. Enfin, sur le plan pragmatique, les décisions thérapeutiques sont prises essentiellement en fonction de l'hémoglobine A1c, ce qui relativise les discordances de critères diagnostiques.

L'intolérance aux hydrates de carbone prédirait mieux la survenue d'un diabète que l'hyperglycémie à jeun non diabétique. Cet argument ne serait recevable que si, devant une hyperglycémie à jeun non diabétique, on se contentait d'une répétition du dosage tous les cinq à dix ans. À l'évidence s'il existe une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/L, il convient de répéter le dosage glycémique tous les ans afin de ne pas méconnaître l'évolution fréquente vers un diabète.

Enfin et surtout, l'hyperglycémie après charge en glucose serait un marqueur plus fortement corrélé au risque cardiovasculaire que l'hyperglycémie à jeun. Sur le plan physiopathologique cela se conçoit dans la mesure où l'hyperglycémie post-prandiale est un meilleur reflet de l'insulinorésistance que la glycémie à jeun secondaire à l'augmentation de la production hépatique de glucose. Mais en la matière, ce qui compte, c'est moins la quantification minutieuse de chaque facteur de risque que l'évaluation du risque vasculaire global prenant en compte les valeurs de la pression artérielle, du périmètre abdominal, du LDL-cholestérol, des triglycérides, du HDL-cholestérol, l'existence d'un tabagisme et d'une éventuelle hérédité cardiovasculaire.

En conclusion, si les épidémiologistes peuvent débattre de l'opportunité ou non de maintenir l'HGPO, le clinicien n'a qu'exceptionnellement besoin d'y recourir pour répondre aux questions qu'il se pose devant un patient :

- A-t-il un risque de diabète et donc de microangiopathie ?
- Quel est son risque de macroangiopathie ?
- Dois-je entreprendre un traitement préventif du diabète par éducation diététique et incitation à l'augmentation de l'activité physique ?
- Dois-je prescrire un traitement des facteurs de risque cardiovasculaire sachant que l'existence d'une augmentation de la glycémie à jeun, même modérée, peut entraîner un abaissement des seuils de prescription médicamenteuse à 130/80 mmHg pour la pression artérielle, à 1,30 g/L pour le LDL-cholestérol?

4 Quelle enquête étiologique ?

› **L'enquête étiologique se fonde essentiellement sur les données de la clinique. L'évolution pondérale reflète fidèlement l'insulinosécrétion.**
› **Diabète insulinodépendant cétosique, diabète non insulinodépendant avec surcharge pondérale, diabète secondaire à une pancréatite calcifiante éthylique, représentent plus de 90 % des diabètes observés en France… Restent les formes atypiques justifiant une exploration spécialisée.**

Une fois le diagnostic fait, il importe de reconnaître le type du diabète. En effet, l'hyperglycémie chronique n'est qu'un signe biologique relevant de nombreuses causes. Depuis des décennies, on s'efforce de démembrer le diabète selon l'étiologie.

Différentes causes de diabète

Diabètes pancréatiques

- Pancréatectomie totale
- Cancer du pancréas
- Pancréatite chronique calcifiante éthylique
- Diabètes tropicaux
- Hémochromatose
- Mucoviscidose
- Pancréatites exocrines auto-immunes récemment individualisées

Diabètes endocriniens

- Acromégalie
- Hypercorticisme
- Phéochromocytome
- Hyperthyroïdie
- Hyperaldostéronisme
- Glucagonome
- Somatostatinome

Diabètes iatrogènes

- Corticoïdes
- β2-Stimulants (Salbutamol)
- Diurétiques thiazidiques
- Œstrogènes de synthèse
- Progestatifs dérivés norstéroïdes
- Pentamidine (Lomidine®)
- Diazoxide (Proglicem®)
- Antirétroviraux, en particulier inhibiteurs de la protéase dans le traitement du sida
- Neuroleptiques, en particulier antipsychotiques de 2e génération
- Immunosuppresseurs, anticalcineurines (cyclosporine A et tacrolimus)

Hépatopathies cirrhogènes

Insuffisance rénale sévère

Diabète avec acanthosis nigricans sans obésité

- Type A : déficit en récepteurs
- Type B : anticorps antirécepteurs
- Type C : défaut post-liaison au récepteur

Insulinopathies

Diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Diabète avec surdité (hérédité maternelle) = diabète mitochondrial

Les données cliniques essentielles pour le diagnostic étiologique

- L'âge du patient.
- Son poids et son histoire pondérale.
- La répartition des graisses appréciée par la mesure du périmètre abdominal.
- L'existence éventuelle d'une cétonurie.
- L'hérédité familiale de diabète.
- Les antécédents personnels de maladie auto-immune, notamment thyroïdienne.
- Les antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchements de « gros bébés » (poids de naissance supérieur à 4 kg à terme ou supérieur au 90e percentile quel que soit le terme).
- La notion de glycémie déjà trouvée un peu élevée dans les années précédentes.
- L'association éventuelle à une hypertension artérielle essentielle ou à une hyperlipidémie avec hypertriglycéridémie.
- La prise de médicaments potentiellement diabétogènes : corticoïdes, bien sûr, sous toutes leurs formes, notamment infiltrations articulaires, mais aussi pommades dont l'usage n'est pas toujours signalé spontanément par le patient ; pilule œstro-progestative ; diurétiques thiazidiques, etc.

Diabète et corticoïdes

Les corticoïdes favorisent la survenue d'une hyperglycémie en augmentant la néoglucogenèse hépatique, en diminuant le transport intramusculaire du glucose et en favorisant l'hypertriglycéridémie. Au long cours, ils semblent diabétogènes car ils favorisent l'insulinorésistance en diminuant la masse musculaire et en augmentant la graisse viscérale. De plus, ils provoquent une carence insulinosécrétoire.
La survenue d'un diabète dépend toutefois :

- de la dose de corticoïdes (et ce quel que soit leur mode d'administration) ;
- de l'âge du patient (on comptabilise environ 20 % de diabètes cortico-induits lors de la prescription de corticoïdes après l'âge de 50 ans) ;
- d'une prédisposition génétique et/ou métabolique.

Le profil glycémique est souvent caractérisé par une glycémie à jeun normale ou peu élevée (témoignant d'un contrôle satisfaisant de la production hépatique de glucose par l'insulinosécrétion résiduelle) et une glycémie post-prandiale très élevée (en raison de l'insulinorésistance musculaire majeure).
La prescription de corticoïdes doit s'accompagner d'un dosage systématique des glycémies à jeun et post-prandiale avant et 10 jours après le début du traitement. Le malade doit être averti du risque et de la nécessité d'éviter les apports glucidiques massifs (Coca-Cola®, sodas, consommation excessive de sucreries et de pain…).
Le traitement du diabète cortico-induit fait appel à la **diététique** et si besoin aux **sulfamides** hypoglycémiants ou à l' **insulinothérapie**, volontiers sous forme d'une insuline rapide ou « ultrarapide » avant les repas, parfois à doses importantes pouvant atteindre 50 unités avec ou sans une injection d'insuline retard le soir (*NPH*, *Lantus* ou *Detemir*). Les biguanides sont dans la majorité des cas contre-indiqués en raison de la pathologie justifiant le traitement corticoïde (vascularite, glomérulopathie, greffe d'organe…).
La posologie du traitement devra être révisée parallèlement à la baisse des doses de corticoïdes pour éviter le risque hypoglycémique. En cas de traitement prolongé (par exemple : maladie de Horton), l'arrêt du traitement corticoïde implique de vérifier l'absence d'insuffisance surrénale fonctionnelle.

Le diagnostic du type de diabète est souvent évident

La survenue d'un syndrome polyuropolydipsique avec amaigrissement, asthénie chez un sujet jeune, âgé de moins de 30 ans avec une cétonurie associée à la glycosurie, permet d'affirmer l'existence d'un **diabète insulinodépendant ou diabète de type 1**. Le plus souvent, il n'y a pas d'antécédent familial de diabète, on ne retrouve un membre de la famille diabétique insulinodépendant qu'une fois sur dix.

Une fois le diagnostic fait, il faut hospitaliser le patient pour mettre en route l'insulinothérapie et l'éducation diabétologique indispensable à l'autogestion du traitement. S'il existe des nausées, des crampes musculaires, des troubles de l'accommodation visuelle, *a fortiori* une polypnée, on doit évoquer une

décompensation acido-cétosique nécessitant une hospitalisation en urgence pour instituer une insulinothérapie IV et assurer une réhydratation importante.

À l'opposé, la découverte d'une hyperglycémie lors d'un *examen systématique* chez une personne de plus de 50 ans, *obèse ou ayant été obèse*, ou présentant une surcharge pondérale à prédominance abdominale (tour de taille > 90 cm chez la femme, > 100 cm chez l'homme, *voir* aussi p. 22), avec fréquemment une hérédité familiale de diabète non insulinodépendant, permet d'affirmer l'existence d'un **diabète non insulinodépendant ou diabète de type 2**, souvent associé à une hypertension artérielle essentielle et/ou à une hypertriglycéridémie.

Contrairement au diabète de type 1, le début du diabète de type 2 est insidieux, souvent asymptomatique, si bien que le *retard diagnostique* est ici en moyenne de cinq ans. Cela explique que dans 20 à 30 % des cas, il existe déjà des complications du diabète lors du diagnostic.

Il importe donc de les rechercher systématiquement, notamment par un examen du fond d'œil, un examen podologique clinique en particulier neurologique et vasculaire, un électrocardiogramme, un dosage de microalbuminurie.

Lors de la découverte du diabète de type 2

- 5 à 10 % des diabétiques non insulinodépendants ont déjà une neuropathie ;
- 10 à 20 % ont déjà une rétinopathie ;
- plus de 20 % ont déjà un athérome clinique.

Un ECG d'effort, un écho-Doppler des troncs supra-aortiques ou des vaisseaux du cou et de l'aorte méritent d'être demandés s'il existe des signes cliniques d'athérome ou si, au diabète, s'associent au moins trois autres facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, hyperlipidémie, albuminurie > 300 mg/24 heures, tabagisme, âge > 60 ans pour les hommes et > 65 ans pour les femmes, périmètre abdominal > 90 cm pour les femmes et > 100 cm pour les hommes), soit un risque de morbi-mortalité cardiovasculaire annuel supérieur à 3 %. En revanche, la demande d'un doppler des artères des membres inférieurs dépend exclusivement de l'examen clinique. Si tous les pouls sont perçus sans souffle, si l'état cutané est satisfaisant, s'il n'existe aucun trouble trophique, il n'y a pas lieu de demander un écho-doppler des artères des membres inférieurs. En revanche, s'il existe des signes d'artérite ou même un doute sur un pouls non perçu ou faiblement perçu, l'écho-doppler des artères des membres inférieurs mérite d'être demandé. On en profitera pour demander une échographie de l'aorte abdominale.

Mesure du périmètre abdominal

Il suffit de mesurer avec un centimètre de couturière la taille au niveau de la partie de l'abdomen la plus étroite se situant entre les crêtes iliaques et les dernières côtes, le plus souvent au niveau de l'ombilic, le patient étant en position debout.

Il n'y a pas de seuil à risque mais un continuum. C'est donc de façon arbitraire que l'on définit l'obésité androïde par un périmètre abdominal supérieur à 90 cm chez la femme et supérieur à 100 cm chez l'homme. (Ces normes sont appelées à changer. Il faut sûrement tenir compte de l'ethnie avec 10 cm en moins pour les Asiatiques. Surtout, il faudra sûrement définir un index prenant en compte la taille des individus).

Des formes étiologiques caractéristiques

La découverte d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans, dénutri, ayant des antécédents d'alcoolisme, doit faire suspecter une **pancréatite chronique calcifiante**, dont le diagnostic est évident s'il existe des antécédents connus de poussées de pancréatite, voire d'intervention chirurgicale pancréatique.

La pancréatite chronique calcifiante associe au déficit endocrine une insuffisance pancréatique externe avec stéatorrhée et parfois malabsorption réversible par le traitement par extraits pancréatiques (*Créon* ou *Eurobiol* 25 000, une ou deux gélules à chaque repas). À la carence insulinosécrétoire s'associe une carence en glucagon expliquant l'absence de tendance cétogène, la faiblesse des besoins en insuline et l'importance du risque hypoglycémique en cas d'insulinodépendance.

Les *calcifications* sont le plus souvent visibles sur le simple cliché d'abdomen sans préparation, mais il arrive qu'elles ne soient détectées que sur un scanner. Beaucoup plus rarement en France, on observe une pancréatite chronique calcifiante familiale ou une pancréatite calcifiante « nutritionnelle » (le rôle de la consommation de manioc un moment invoqué n'a pas été confirmé) chez des immigrés africains.

L'existence d'une pancréatite est également le mécanisme du **diabète hémochromatosique**, souvent associé à une atteinte hépatique, cutanée, cardiaque, endocrinienne (déficit gonadotrope) et rhumatismale.

Le diagnostic d'hémochromatose est aujourd'hui fait plus précocement sur des symptômes tels qu'une asthénie, des arthralgies, sur une élévation modérée des transaminases ou dans le cadre d'une enquête familiale. Le diagnostic repose sur le dosage de la saturation de la transferrine, qui n'est jamais normale dans l'hémochromatose. Ce dosage peut être effectué systématiquement lors du premier bilan de découverte d'un diabète, moins à vrai dire pour l'enquête étiologique du diabète qu'en raison de la fréquence de l'hémochromatose qui touche environ 4 ‰ de la population caucasienne. Ce n'est que si la saturation de la transferrine est élevée qu'il y a lieu de rechercher la mutation du gène HFE, en sachant que la mutation C282Y n'est pas retrouvée plus fréquemment chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Quant au dosage de la ferritinémie, il ne fait pas partie des examens diagnostiques, mais permet dans un deuxième temps d'évaluer de manière non invasive le degré de surcharge tissulaire en fer. L'IRM permet de quantifier la surcharge ferrique hépatique.

Le traitement repose sur les saignées initialement hebdomadaires, seul traitement efficace de la surcharge ferrique qu'il confirme, mais hélas le plus souvent sans effet sur la tolérance glucidique.

Des formes étiologiques atypiques

À côté de ces formes étiologiques caractéristiques, il existe des formes atypiques. Ainsi 5 à 10 % des diabètes non insulinodépendants seraient en réalité **des diabètes de type 1 d'évolution lente**, caractérisés par une destruction auto-immune progressive des cellules B, dont témoigne la positivité des marqueurs d'auto-immunité, en particulier des anticorps anti-GAD et anti IA2. La spécificité du dosage des anticorps augmente en effet avec leur taux, leur association, et le contexte clinique évocateur. En revanche, une faible positivité d'un seul des anticorps chez un patient diabétique de phénotype compatible avec un diabète de type 2 « banal » a peu de valeur. Le dosage des anticorps ne doit donc pas être systématique devant tout diabète de type 2. Leur recherche est justifiée en présence d'atypies cliniques : un âge inférieur à 45 ans, une absence d'hérédité de diabète de type 2, des antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune telle qu'une dysthyroïdie, une maladie de Biermer ou un vitiligo. L'existence d'une insulite auto-immune est alors un argument en faveur de l'institution d'une insulinothérapie sans attendre l'épuisement des capacités insulinosécrétoires, habituel au bout de quelques années. Dans l'étude prospective anglaise UKPDS, plus de 50 % des sujets diabétiques de type 1 lent âgés de plus de 55 ans avait dû recevoir dans les six ans un traitement par l'insuline, contre seulement 5 % des diabètes de type 2 « vrais ».

Un diabète non insulinodépendant chez une personne de plus de 40 ans, sans antécédent familial de diabète, sans obésité ou même avec un amaigrissement récent, amène à rechercher une **pathologie sous-jacente** :

- une **thyrotoxicose**, responsable en général d'une tachycardie et dont le diagnostic est suspecté devant l'effondrement de la TSH ;
- un **cancer du pancréas**, qui peut être révélé par une hyperglycémie et dont le diagnostic sera fait, en cas de suspicion, par un scanner et/ou une écho-endoscopie ;
- c'est surtout chez une personne âgée que l'on peut être amené à rechercher une infection torpide peu ou pas fébrile, qui justifie un examen cytobactériologique urinaire (ECBU), une échographie des voies urinaires et hépatobiliaires, un examen stomatologique et si besoin ORL, une radiographie du thorax à la recherche notamment d'une tuberculose. De même, un grand syndrome inflammatoire chez une personne de plus de 60 ans peut amener à rechercher une **maladie de Horton**.

Chez les Africains et les Indiens, on observe souvent **un diabète** « **ni 1, ni 2** » ou diabète de type 3, se révélant volontiers entre 20 et 40 ans, c'est-à-dire avant l'âge habituel du diabète non insulinodépendant. Le début est souvent aigu, cétosique, l'évolution se faisant secondairement sur un mode non insulinodépendant. Ce diabète est remarquable par l'absence de marqueur d'auto-immunité et l'absence d'insuffisance pancréatique externe. Il associe carence insulinique et insulinorésistance. Il pourrait être secondaire à une diminution de la masse des cellules B insulinosécrétrices, que cette réduction soit d'origine génétique ou secondaire à une malnutrition fœtale.

Des formes rares et exceptionnelles

Les diabètes endocrines

Associés à un phéochromocytome, à un syndrome de Cushing, à une acromégalie, à une maladie de Conn (hyperminéralocorticisme responsable d'une hypertension artérielle avec hypokaliémie).

Il ne saurait être question de les rechercher systématiquement. Seuls des signes cliniques évocateurs doivent entraîner la demande des dosages hormonaux correspondants. Quant à l'imagerie, elle ne doit intervenir qu'après le diagnostic hormonal assuré par la biologie.

La pancréatite exocrine auto-immune

Elle se traduit par des signes de pancréatite aiguë ou chronique avec à l'imagerie des lésions diffuses ou pseudotumorales dans un contexte de maladies auto-immunes associées. La réponse à la corticothérapie confirme le diagnostic.

Le diabète lipoatrophique

Congénital ou acquis, partiel ou total, il est caractérisé par la disparition du tissu adipeux donnant au visage un aspect chevalin. Ce diabète, associé à une hyperlipidémie avec stéatose hépatique, s'accompagne d'une insulinorésistance majeure. De même, ont été décrits un certain nombre de mutations du récepteur de l'insuline, responsables de diabète avec insulinorésistance extrême en l'absence de toute obésité.

L'insulinorésistance se traduit souvent par l'existence d'un symptôme cutané, l'*acanthosis nigricans* (pigmentation brunâtre avec aspect épaissi, velouté de la peau avec nombreux papillomes au niveau du cou, des aisselles, de l'ombilic…) secondaire à la liaison de l'insuline au récepteur de l'IGF1 *(Insulin Growth Factor 1)*. Un acanthosis nigricans s'observe également lors de l'acromégalie et lors de certains cancers digestifs dont il est une manifestation paranéoplasique.

Le diabète MODY

Maturity Onset Diabetes of the Young se définit par la découverte d'un diabète non insulinodépendant avant l'âge de 25 ans, survenant dans un contexte familial compatible avec une hérédité autosomale dominante (trois générations successives et un membre sur deux de la famille atteints). On en connaît aujourd'hui six types génétiques, classés respectivement en MODY 1, 2, 3, 4, 5, 6, correspondant à des mutations des gènes de la glucokinase, des facteurs de transcription nucléaire (HNF1α, 1ß, 4α), du facteur promoteur de l'insuline (IPF1 ou PDX1) et neuro D1 (ou (ß2)).

L'ensemble de ces diabètes MODY se caractérise par une déficience insulinosécrétoire d'importance variable. Il existe en effet essentiellement deux phénotypes :

- *une forme fruste*, véritable hyperglycémie familiale bénigne, peu évolutive (due à une mutation de la glucokinase), responsable du MODY 2. Tout se passe ici comme si le lecteur de glycémie de la cellule B du pancréas était déréglé, lisant 1 g/L lorsque la glycémie est en réalité à 1,20 ou 1,40 g/L ;

- *les autres formes*, qui peuvent être responsables de complications dégénératives sévères. Le MODY 3 comporte souvent un diabète rénal et parfois une polyadénomatose hépatique. Le MODY 5 est souvent associé à une atrophie pancréatique, à une dysplasie rénale avec kystes multiples et à des anomalies du tractus génital.

Quand faut-il rechercher une telle mutation ?

Jamais lorsque le phénotype est évocateur d'un diabète de type 1 ou d'un diabète de type 2. Mais sûrement systématiquement lorsqu'on découvre un diabète non insulinodépendant chez une personne âgée de moins de 25 ans, ayant une forte hérédité familiale, ou devant un phénotype atypique, à condition que l'examen soit réalisé dans un laboratoire hautement spécialisé.

Quel est l'intérêt d'un tel dépistage ?

Il a un sens triple :

- ne pas traiter par l'insuline une hyperglycémie bénigne familiale, mais se contenter d'une simple surveillance et si nécessaire d'un traitement par sulfamide hypoglycémiant, voire Metformine ;
- systématiser le dépistage familial par simple dosage de la glycémie à jeun de l'ensemble des membres afin d'assurer un diagnostic aussi précoce que possible ;
- informer le patient sur le risque génétique pour sa descendance en attendant de pouvoir proposer une authentique thérapie génique.

Le diabète par cytopathie mitochondriale

Depuis le début des années 90 a été isolé un diabète monogénique dû à une mutation de l'ADN mitochondrial en position 32-43. Il s'agit donc d'un diabète de transmission maternelle puisque l'ADN mitochondrial est exclusivement transmis par la mère.

L'atteinte est de pénétrance variable et affecte différents tissus au prorata de l'atteinte quantitative des mitochondries. Elle peut être à l'origine d'un syndrome pédiatrique mortel (MELAS, acronyme de Myoclonie, Epilepsie, Acidose Lactique, Stroke) ou se révéler plus tardivement sous la forme d'un diabète insulinodépendant ou non insulinodépendant, caractérisé par une insulinodéficience parfois associée à une insulinorésistance secondaire à l'atteinte musculaire. En effet, outre l' hérédité maternelle, la caractéristique clinique de ce diabète est l'association, chez le malade ou chez les autres membres de la famille, d'atteintes tissulaires évocatrices : dystrophies musculaires, cardiomyopathie, rétinopathie dégénérative (« dystrophie maculaire réticulée »), pseudo-accidents vasculaires cérébraux, ataxie cérébelleuse, neuropathies périphériques et surtout surdité neuro-sensorielle. L'évolution spontanée se fait vers l'aggravation ; il n'existe pas de traitement spécifique (en dehors de l'association Coenzyme Q10-L-carnitine qui semble avoir un effet favorable sur les douleurs musculaires). L'intérêt de la recherche de la mutation ARNt-LEU32-43 est essentiellement d'ordre pronostique pour les patients et pour la descendance masculine et féminine des femmes malades.

5 Physiopathologie du syndrome métabolique et du diabète de type 2

› **En dehors de quelques formes familiales monogéniques (telles que le diabète MODY), le diabète non insulinodépendant résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité dont l'expression, liée au vieillissement, dépend de facteurs d'environnement, au premier rang desquels la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides et la sédentarité.**

› **La prévention relève plus de la « thérapie de l'environnement » que de la « thérapie génique » !**

L'insulinodéficience responsable de l'hyperglycémie et du diabète non insulinodépendant (DNID) est précédée par 10 à 20 ans d'hyperinsulinisme euglycémique. Cet hyperinsulinisme est la conséquence d'une insulinorésistance. Ainsi, l'insulinémie décrit au cours de l'histoire naturelle du *prédiabète* non insulinodépendant, une courbe en cloche avec un hyperinsulinisme persistant tant que la glycémie à jeun reste inférieure à 1 g/L. Puis, lorsque la glycémie à jeun dépasse 1 g/L, l'insulinosécrétion rapportée à l'insulinorésistance (index de disposition) décroît progressivement.

La cellule B, qui était initialement hypersensible à ces stimuli insulinosécréteurs, devient progressivement moins sensible au glucose, puis moins sensible aux autres stimuli (arginine, glucagon, agonistes ß-adrénergiques). Cette insulinodéficience est d'abord relative (l'insulinémie est plus élevée que celle d'un sujet normal euglycémique, mais moins élevée que celle qu'aurait un sujet normal pour une glycémie identique). Puis l'insulinodéficience devient absolue lorsque la glycémie à jeun atteint 2 g/L. La carence insulinique et l'excès de sécrétion de glucagon sont responsables d'une augmentation du débit hépatique du glucose avec augmentation de la néoglucogenèse hépatique provoquant l'hyperglycémie à jeun.

Diabète non insulinodépendant et obésité

- On compte 90 millions d'obèses aux États-Unis, et 7 millions en France.
- 40 à 60 % des obèses développeront un diabète non insulinodépendant.
- 70 à 80 % des diabétiques non insulinodépendants sont ou ont été obèses.

- Si la prévalence de l'obésité semble avoir peu augmenté en France chez les adultes, elle a en revanche progressé de 2 à 8 % chez les enfants de 4 à 5 ans et sa prévalence ne cesse d'augmenter.

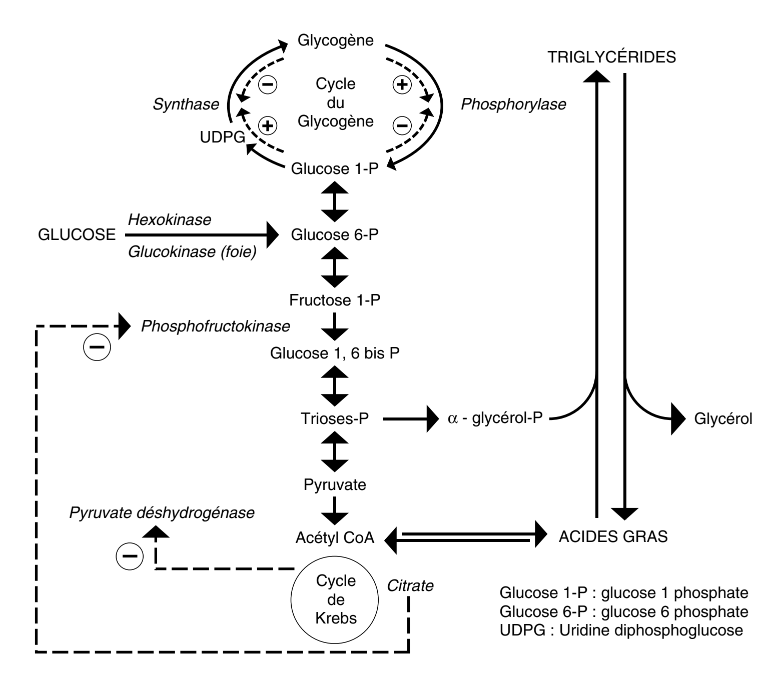
C'est dans le nord et dans l'est que l'on observe la prévalence la plus importante de l'obésité… et du diabète.

L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le DNID est l'insulinorésistance

Il s'agit d'une insulinorésistance essentiellement musculaire, portant principalement sur le transport du glucose et sur la synthèse du glycogène. Cette insulinorésistance a plusieurs composantes :

- **une composante génétique**, puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulinodépendants. Toutefois on ne connaît pas encore les gènes impliqués ;
- **une composante hémodynamique**. En effet, l'insuline, pour atteindre ses récepteurs sur les membranes cellulaires, doit traverser la paroi vasculaire et l'espace interstitiel. Une diminution de la densité capillaire musculaire pourrait être un facteur non seulement de résistance vasculaire favorisant l'hypertension artérielle, mais aussi d'insulinorésistance ;
- **une composante métabolique** secondaire à l'excès de tissu adipeux viscéral libérant une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. De plus, au niveau musculaire, l'accumulation d'Acyl CoA, entraîne une production accrue d'acétyl CoA, inhibant en retour les enzymes de la glycolyse oxydative, mais surtout bloque par le biais de l'activation d'une protéine kinase C, la voie de signalisation de l'insuline. Si le rôle exact du cycle de Randle est aujourd'hui controversé, il semble bien par contre exister une véritable compétition des substrats entre acides gras libres et glucose. Finalement, l'insulinorésistance du diabète non insulinodépendant apparaît comme la conséquence d'une *dysrégulation des rapports entre les métabolismes lipidique et glucidique et des échanges entre le tissu musculaire et le tissu adipeux* ;
- **une composante endocrinienne**. Les adipocytes hypertrophiques sécrètent non seulement des acides gras libres mais de nombreuses hormones peptidiques et des cytokines, en particulier du TNFα favorisant la lipolyse par action paracrine, et la résistine récemment identifiée (les protéines de l'inflammation CRP, IL6, TNFα… seraient en partie secrétées par les macrophages qui infiltrent le tissu adipeux viscéral en excès). Au contraire, la leptine améliorerait la sensibilité à l'insuline indépendamment de son effet satiétogène et de la réduction pondérale qui s'ensuit. Surtout l'adiponectine, secrétée par les petits adipocytes, en activant l'AMP kinase musculaire, augmenterait l'oxydation musculaire des acides gras et diminuerait l'accumulation « toxique » des AcylCoA dans la cellule musculaire. On peut ainsi envisager un véritable

dialogue entre tissu adipeux et tissu musculaire. Si le trouble primitif est un défaut d'oxydation des acides gras dans le muscle, il s'en suivrait une déviation métabolique vers le tissu adipeux. Inversement, les petits adipocytes, en secrétant de l'adiponectine, entraîneraient une augmentation de l'oxydation des acides gras dans le muscle (fig 5.1).



L'acétyl CoA produit par l'oxydation mitochondriale des acides gras libres inhibe la pyruvate déshydrogénase, enzyme clé de l'oxydation du glucose dans le cycle de Krebs

Figure 5.1
Compétition entre les acides gras et le glucose au niveau du muscle.

Trois types de tissus adipeux

On distingue trois types de tissus adipeux de topographies différentes : le tissu adipeux gynoïde, le tissu adipeux androïde sous-cutané et le tissu adipeux viscéral.

Le tissu adipeux gynoïde

(De type féminin) est prédominant à partie inférieure du corps au niveau des cuisses et des fesses, et résistant à la lipolyse. Le développement du tissu adipeux gynoïde serait favorisé par la progestérone et inhibé par les androgènes. Le tissu adipeux gynoïde n'est sensible à la lipolyse que lors de la lactation. Il apparaît ainsi comme un tissu de réserve énergétique essentiel pour la survie de l'espèce (*voir* figure).

Le tissu adipeux abdominal

De type masculin, il se localise au contraire à la partie supérieure du corps et **se divise en tissu adipeux sous-cutané et en tissu adipeux périviscéral**. Il est caractérisé par une hypertrophie adipocytaire et une sensibilité lipolytique importante. Cette topographie androïde « cushingoïde » avec surcharge adipeuse viscérale serait favorisée par l'augmentation du tonus corticotrope, ou plus précisément par l'activation locale de la 11 b hydroxystéroïde deshydrogénase de type 1, transformant la cortisone inactive en cortisol actif (il s'agirait donc d'un véritable cushing viscéral !) par la diminution du « tonus gonadotrope » (diminution de la progestérone chez les femmes, diminution de la testostérone chez les hommes), par une augmentation du tonus sympathique… et par l'hyperinsulinisme !

L'insulinorésistance

- Elle semble corrélée non seulement à l'importance de la graisse viscérale mais aussi et peut-être plus au degré de stéatose hépatique et à l'abondance des graisses intramusculaires (fig 5.2).

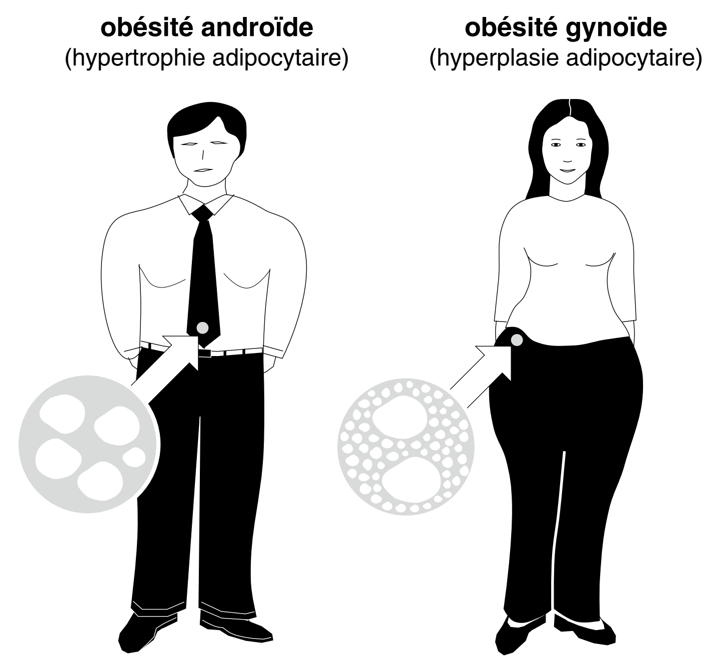


Figure 5.2
Morphotype et répartition des graisses.

Trois types de fibres musculaires

On distingue aussi trois types de fibres musculaires.

Les fibres de type 1

À contraction lente, richement vascularisées, au métabolisme oxydatif, sont très sensibles à l'insuline. Elles sont sollicitées par les efforts d'endurance et leur nombre est accru chez les sportifs entraînés.

Les fibres de type 2

Elles sont au contraire des fibres à contraction rapide, que l'on sépare en **fibres IIb** insulinorésistantes, au métabolisme glycolytique, aboutissant à la production de lactate, et en **fibres IIa** de métabolisme intermédiaire.

La répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendraient de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux. Le stress, l'alcool, le tabagisme favorisent en effet la topographie androïde des graisses alors que la sédentarité et le vieillissement entraînent une élévation du rapport fibres de type IIb/fibres de type I. Quoi qu'il en soit, on ne connaît toujours pas l'anomalie primitive à l'origine du développement de l'insulinorésistance et du diabète non insulinodépendant.

À la recherche d'un syndrome

Le syndrome métabolique est la conséquence de facteurs génétiques et d'environnement. L'excès d'apport énergétique et la sédentarité sont à l'origine d'une obésité abdominale à prédominance viscérale. Les facteurs génétiques peuvent intervenir à plusieurs niveaux, notamment au niveau de la répartition des graisses mais aussi au niveau du métabolisme énergétique musculaire avec possiblement une diminution primitive de la capacité d'oxydation des acides gras. Des études récentes ont montré la responsabilité d'une mutation du gène PPAR γ dans l'insulinorésistance. Quoi qu'il en soit, le syndrome métabolique se caractérise par deux anomalies biologiques essentielles : l'augmentation des acides gras libres et l'augmentation de l'insulinémie. Leur association est responsable d'un accroissement de la synthèse des VLDL, d'un défaut d'activité de la lipoprotéine lipase et d'une activation de la lipase hépatique. L'altération du catabolisme des grosses VLDL riches en triglycérides se traduit par une diminution du HDL cholestérol et une augmentation des LDL petites et denses hautement athérogènes. De même, l'augmentation des acides gras libres et de l'insulinémie serait à l'origine d'une dysfonction endothéliale, d'une rétention sodée et d'une augmentation du tonus sympathique participant à la pathogénie d'une HTA essentielle. Enfin, l'insulinorésistance induirait un épuisement insulinosécrétoire provoquant une hyperglycémie s'aggravant progressivement au fil des ans pour entraîner un diabète.

Toute la difficulté de la définition de ce syndrome tient à la variabilité de l'association de ses facteurs constitutifs et de leur évolution dans le temps, fonction des facteurs génétiques et environnementaux associés.

Les deux questions clés

Quoi qu'il en soit, les deux questions clés sont : l'insulinorésistance (et/ou le syndrome métabolique) prédit-elle (il) de façon indépendante la survenue d'un diabète de type 2 et la survenue de complications cardio-vasculaires ?

En ce qui concerne **le risque de diabète**, la réponse est indiscutablement oui, avec un risque multiplié par 5 à 6. Ce résultat soulève néanmoins deux questions : la première théorique, car si le développement de l'insulinorésistance explique l'épidémie mondiale de diabète, il n'en reste pas moins qu'il n'y a pas de diabète sans insulinopénie. La question pathogénique centrale est donc : par quel mécanisme moléculaire l'insulinorésistance induit-elle une insulinopénie ? La deuxième question est d'ordre pratique : quel est le meilleur prédicteur du diabète parmi les éléments constitutifs du syndrome métabolique ? La réponse est tout simplement la glycémie. L'hyperglycémie à jeun pré-diabétique se définit par une glycémie supérieure à 1,10 g/L. L'hyperglycémie à jeun non diabétique est moins sensible pour prédire le diabète qu'une glycémie à la deuxième heure de l'HGPO supérieure à 1,40 g/L définissant l'intolérance aux hydrates de carbone. Finalement, plusieurs études récentes montrent qu'une glycémie à jeun supérieure à 1 g/L associée à une augmentation des acides gras libres ou s'associant aux autres éléments du syndrome métabolique, est le prédicteur le plus sensible de la survenue d'un diabète de type 2. La définition de la valeur seuil optimale est en réalité un compromis entre sensibilité et spécificité, et doit donc dépendre de l'association aux autres constituants du syndrome métabolique auxquels il conviendrait d'ajouter l'hérédité.

La réponse à la seconde question : l'insulinorésistance (ou le syndrome métabolique) est-elle (il) un **facteur de risque cardio-vasculaire**, est plus complexe. Dans une étude transversale américaine, le NHANES III, le syndrome métabolique est indiscutablement associé à l'insuffisance coronaire, même en l'absence de diabète, le risque maximum étant observé chez les patients qui associent diabète et syndrome métabolique, alors que le diabète seul sans syndrome métabolique n'apparaît pas comme un facteur de risque.

La vraie question est cependant : l'insulinorésistance (ou le syndrome métabolique) est-elle (il) un facteur de risque cardiovasculaire **indépendant** ? Plusieurs études, y compris la San Antonio Heart Study, montrent que le risque cardio-vasculaire du syndrome métabolique n'est que l'association du risque cardio-vasculaire des facteurs qui le constituent. Dans l'Aric Study, le syndrome métabolique fournit un score de risque cardiovasculaire très inférieur au score de Framingham. Toutefois, d'autres études montrent que le syndrome métabolique est un facteur de risque indépendant.

Les études portant directement sur l'insulinorésistance elle-même, répondent plus nettement oui à la question, qu'il s'agisse de la Quebec Cardio-vascular Study, de la San Antonio Heart Study, de la Verona Diabetes Complication Study. De même, la grande étude Inter Heart, ayant porté sur 15 152 patients ayant fait un infarctus du myocarde aigu, dans 52 pays, a permis de reconnaître 9 facteurs de risque cardio-vasculaire indépendants tenus pour responsables de 90 % du risque observé. Parmi ces 9 facteurs de risque cardio-vasculaire indépendants, on retrouve le diabète avec un odd ratio de 2.4 et une attribution de responsabilité de 10 % et l'obésité abdominale avec un odd ratio de 1.6 et une attribution de responsabilité de 20 %. Notons qu'il existe une corrélation étroite entre

le tour de taille et l'insulinémie (avec par exemple un coefficient de corrélation égal à 0.97 dans l'étude Va-Hit).

Si l'insulinorésistance apparaît comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant, on peut s'interroger sur la nature exacte du facteur de risque « manquant » dont elle est responsable :

- S'agit-il tout simplement de l'insuline, comme on l'a cru par le passé ? En fait, l'insuline a une fonction ambivalente. Par l'activation de la voie MAP kinase, elle induit la prolifération cellulaire, en particulier des cellules musculaires lisses et est donc pro-athérogène. Par la voie de la PI3 kinase-protéine kinase B, elle induit la production endothéliale de NO et est donc anti-athérogène. Le déséquilibre entre ces deux voies pourrait expliquer le rôle athérogène ou anti-athérogène de l'insuline.
- S'agit-il du syndrome inflammatoire dû à l'obésité, en particulier abdominale ? On sait en effet que le tissu adipeux viscéral infiltré de macrophages, est responsable d'une augmentation de la CRP, de l'IL6, du TNF incriminés dans la pathogénie de l'athérosclérose.
- Il peut aussi s'agir d'une diminution de l'**adiponectine**, cytokine diminuée en cas d'obésité viscérale et qui joue un rôle très important non seulement dans la sensibilité musculaire à l'insuline, mais aussi dans la protection cardio-vasculaire. Une étude prospective montre une corrélation entre le taux d'adiponectine et l'évolution du score calcique coronaire.
- Il peut s'agir de l'existence d'un état prothrombotique avec augmentation du PAI1, du facteur VIII de Willebrand et de l'agrégation plaquettaire, secondaire d'une part à l'insulinorésistance, d'autre part à l'obésité abdominale.
- Enfin et peut-être surtout, l'insulinorésistance témoigne d'une dyslipidémie qualitative qu'apprécient mal les dosages quantitatifs des triglycérides, du LDL et du HDL cholestérol. En effet, l'insulinorésistance est corrélée à l'augmentation des LDL petites et denses et à une diminution des HDL 3 qui perdent leurs propriétés anti-oxydantes, ainsi qu'à une hyperlipémie post-prandiale. Un tour de taille supérieur à 90 cm chez l'homme associé à des triglycérides supérieurs à 2 mmol/L, est corrélé à la triade athérogène : insulinémie élevée, apo B élevés, augmentation des LDL petites et denses comme l'a démontré l'équipe canadienne de Jean-Pierre Despres. Plus récemment, il a été montré une corrélation entre l'insulinorésistance mesurée par clamp euglycémique et la taille des lipoparticules : plus le patient est insulinorésistant, plus les grosses LDL diminuent et plus les petites LDL augmentent.

Le traitement du syndrome métabolique

Finalement, le traitement du syndrome métabolique ne peut avoir que 3 objectifs :

- traiter l'insulinorésistance ;
- prévenir le diabète ;
- traiter chaque facteur de risque cardio-vasculaire en précisant le seuil d'intervention thérapeutique et l'éventuelle préférence pour une classe médicamenteuse.

Traiter l'insulinorésistance suppose essentiellement des changements comportementaux avec une augmentation de l'activité physique d'endurance.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité d'une activité de 30 minutes par jour au moins 5 jours par semaine. Il s'agit d'une activité modérée entraînant une suée, telle qu'une marche rapide. De même, une modification quantitative et qualitative de la diététique est efficace, avec diminution des graisses saturées, diminution de la consommation de sodas et d'alcool, augmentation de la consommation de glucides à faible index glycémique. Soulignons que plusieurs études ont montré que l'augmentation de l'activité physique et l'équilibre alimentaire sont inversement corrélées, notamment chez les jeunes, avec le temps passé à regarder la télévision…

À ce jour, aucun médicament n'a l'AMM pour traiter le syndrome d'insulinorésistance.

Les mesures hygiéno-diététiques ont démontré leur efficacité pour la **prévention du diabète** avec une réduction de 58 % en 3 ans, mais plusieurs molécules ont également montré une efficacité indépendante : la Metformine avec – 37 % (étude DPP), l'acarbose avec – 25 % (étude Stop Niddm), l'Orlistat avec – 37 % (étude Xendos), et surtout les glitazones avec – 56 % (étude Tripod et étude DREAM).

Toutefois, à ce jour, la pharmacothérapie de l'insulinorésistance n'est entreprise que devant l'existence d'un **diabète** patent avec une glycémie supérieure à 1,26 g/L.

Compte tenu du rapport bénéfice/risque, c'est la metformine qui peut être prescrite en première ligne, dès que l'HbA1c dépasse 6 % (*voir* chapitre 10).

En cas de **dyslipidémie**, c'est le profil lipidique qui guide le choix thérapeutique. Si le LDL cholestérol est supérieur à 1,30 ou 1,40 g/L, ce sont les statines qu'il faut choisir, d'autant qu'elles ont démontré leur efficacité dans des sous groupes de patients ayant un syndrome métabolique, dans l'étude 4 S pour la Sinvastatine, comme dans l'étude Woscops pour la Pravastatine. Lorsque le LDL cholestérol est inférieur à 1,40 g/L, il est logique de choisir un fibrate comme le genfibrozil qui a démontré son efficacité au cours de l'étude Va-Hit.

Le diagnostic de syndrome métabolique est important pour le traitement de **l'hypertension artérielle**. En effet, au moins 5 études ont montré que le blocage du système rénine angiotensine aldostérone, soit par un IEC, soit par un sartan, permettait d'améliorer l'insulinorésistance et de prévenir dans 25 % des cas la survenue d'un diabète, si bien que deux études sont en cours sur la prévention du diabète chez les patients intolérants aux hydrates de carbone. L'amélioration de l'insulinosensibilité par le blocage de l'angio II suscite de nombreuses hypothèses physiopathologiques : tout d'abord, l'augmentation de la kaliémie mais surtout la différenciation adipocytaire avec une certaine analogie avec l'action des glitazones elles-mêmes. L'angiotensine 2 inhiberait la voie de signalisation endocellulaire de l'insuline par l'intermédiaire de la protéine kinase C. Le blocage de l'angio 2 lèverait donc l'inhibition. Enfin, le blocage de l'Angio II diminuerait le tonus sympathique et favoriserait la vasodilatation musculaire. Il est donc essentiel de traiter l'HTA métabolique en première ligne par un IEC (ou un sartan en cas d'intolérance aux IEC), si besoin associé à un diurétique, avec pour seuil d'intervention et pour objectif une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg.

Quelle définition ?

Reste à débattre de la définition du syndrome métabolique. Il existe en effet à ce jour 5 définitions : OMS, NCEP ATP III, collège des endocrinologues américains,

EGIR (européens) et IDF. La plus connue et la plus utilisée est celle du NCEP ATP III qui repose sur au moins 3 des 5 critères suivants :

- glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,10 g/L
- triglycérides supérieurs à 1,50 g/L
- HDL inférieur à 0,40 g/L chez l'homme et 0,50 g/L chez la femme
- PAS/PAD supérieure à 130/85 mmHg
- tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et supérieur à 88 cm chez la femme

Cependant, même cette définition est beaucoup trop complexe pour le clinicien. Elle est très peu sensible pour le trouble glucidique ; elle est beaucoup plus sensible par contre pour la pression artérielle ce qui montre bien l'arbitraire de ces définitions. Finalement, si on compare la définition NECP ATP III à l'insulinorésistance mesurée par clamp, on s'aperçoit que la définition est très peu sensible, nombre de malades insulinorésistants n'étant pas pris en compte par le syndrome métabolique malgré un risque cardio-vasculaire élevé.

Enfin, si dans une étude prospective on regarde quels sont les éléments du syndrome métabolique qui permettent de prédire la survenue du syndrome, on s'aperçoit que 3 facteurs sont prédicteurs : d'abord et surtout le tour de taille avec un odd ratio de 2, ensuite la diminution du HDL cholestérol avec un odd ratio de 1.6, et enfin l'augmentation des triglycérides avec un odd ratio de 1.6.

En conclusion, le clinicien a besoin d'une définition pratique adaptée aux décisions thérapeutiques qu'il doit prendre. L'élément fondamental du syndrome métabolique est en fait le tour de taille. On peut retenir de façon simple pour les populations caucasiennes, un tour de taille supérieur ou égal à 90 cm chez la femme et supérieur ou égal à 100 cm chez l'homme. On peut ainsi définir, comme l'a fait Jean-Pierre Despres, « une hyperlipidémie abdominale », et par analogie « une HTA abdominale » ou « une hyperglycémie abdominale ». L'existence d'un tour de taille élevé modifie en effet à la fois le seuil d'intervention et les molécules qui doivent être privilégiées. En ce qui concerne l'hyperlipidémie abdominale, on doit retenir comme seuil d'intervention des triglycérides supérieurs à 1,50 g/L et choisir de préférence un fibrate si le LDL cholestérol est inférieur à 1,30 g/L. Si le LDL cholestérol est supérieur à 1,30 g/L, il est recommandé de prescrire une statine. S'il s'agit d'une HTA abdominale, on doit retenir 130/80 comme seuil d'intervention (la pression artérielle doit être prise au repos, en éliminant un effet blouse blanche), choisir un IEC (ou un sartan si intolérance aux IEC) et se fixer pour objectif une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. En ce qui concerne l'hyperglycémie abdominale, son seuil doit être abaissé à une glycémie supérieure à 1,05, voire 1 g/L, en choisissant en première ligne la Metformine.

De l'insulinorésistance à l'insulinopénie

L'épidémie mondiale de diabète s'explique en effet par le développement des facteurs d'insulinorésistance (vieillissement, sédentarité, obésité). Pourtant pour développer un diabète de type 2, il faut indispensablement une carence insulinique, ne serait-ce que relative. L'étude UKPDS a montré que lors de l'apparition du diabète, la capacité maximale insulinosécrétoire est déjà amputée de 50 %.

En réalité, cette défaillance commence 10 ans avant l'apparition du diabète. S'il existe un hyper-insulinisme relatif dans cette phase de pré-diabète, l'insulinosécrétion est en réalité diminuée si on la rapporte au degré d'insulinorésistance (index « de disposition » ou d'adaptation insulinosécrétoire). La question qui se pose est donc la suivante : comment l'insulinorésistance induit une insulinopénie ? Comment les tissus périphériques (tissu musculaire et tissu adipeux) parlent aux cellules B ?

Il y a à ce jour quatre éléments de réponse :

- d'abord bien sûr, un facteur génétique. À noter qu'il existe une susceptibilité au diabète de type 2, puisque tous les obèses deviennent insulinorésistants mais seul un sur deux devient diabétique. Lorsqu'un des parents est diabétique, le risque pour les enfants est de 30 %, lorsque les deux parents sont diabétiques, le risque est d'environ 50 %, et la concordance pour la maladie chez les jumeaux homozygotes est voisine de 90 %. L'importance de cette susceptibilité génétique a des implications en terme de santé publique, mais aussi pour le médecin traitant qui doit se préoccuper de la prévention de la maladie chez les enfants et les petits enfants de diabétiques en leur prodiguant des conseils diététiques visant à réduire ou à prévenir la surcharge pondérale, et surtout en les encourageant à avoir une activité physique et à susciter le goût du sport chez leurs descendant ;
- la glucotoxicité. Certains évoquent la responsabilité de l'hyperglycémie elle-même comme facteur de stress oxydant entraînant la mort des cellules B. Cependant, la glucotoxicité ne peut pas expliquer le passage de la normoglycémie au pré-diabète et il existe une forme génétique de diabète, le diabète MODY 2 où on n'enregistre pratiquement pas de dégradation de la fonction insulinosécrétoire. Dans ce diabète, il existe une mutation de la glucokinase mais l'insulinosécrétion est normale. Tout se passe comme si la cellule B était protégée par la mutation elle-même, évitant l'hyperstimulation insulinosécrétoire ;
- d'autres évoquent la lipo-toxicité induite par l'augmentation des acides gras libres, comme on peut l'observer chez le rat obèse OB-OB, avec constitution d'une véritable stéatose pancréatique et destruction des cellules B par les métabolites toxiques des lipides. Si cette hypothèse est exacte, le traitement insulinique puissamment anti-lipolytique devrait protéger la cellule B de la défaillance insulinosécrétoire inexorable ;
- reste la quatrième hypothèse : le défaut de « plasticité pancréatique ». Le pancréas endocrine, pour faire face à une augmentation prolongée des besoins insuliniques doit augmenter la masse des cellules B par multiplication ou néogénèse.

Lorsque, pour des raisons génétiques, il s'avère incapable d'augmenter le nombre des cellules B, l'hyperstimulation produit un stress du réticulum endoplasmique aboutissant à la mort cellulaire par apoptose, induisant dès lors un véritable cercle vicieux. La constatation d'une hyperplasie des cellules B chez la femme enceinte insulinorésistante et chez les obèses non diabétiques, apporte des arguments en faveur de cette théorie. De même, le fait que des hypoglycémies néonatales par mutation de récepteurs SUR 1, entraînant un hyperinsulinisme, évoluent avec le temps vers la constitution d'un diabète, ou à l'inverse

que l'antagonisme du récepteur SUR 1 bloquant l'insulinosécrétion, améliore secondairement l'insulinosécrétion du diabète de type 2, porte de l'eau au moulin de cette théorie.

Enfin, il est à noter que les gènes récemment mis en cause dans la survenue du diabète de type 2 concernent les gènes impliqués dans la différentiation cellulaire et dans la sécrétion d'insuline (TCF 7L2).

Pour freiner la défaillance insulinosécrétoire du diabète de type 2, il faut donc diminuer l'hyperstimulation des cellules B en réduisant les acides gras libres et en diminuant ou en améliorant l'insulinorésistance, en attendant de disposer de médicaments susceptibles de freiner l'apoptose, ou de stimuler la néogénèse des cellules B. La réduction de l'hyperglycémie est sûrement utile, mais bien trop tardive.

Le diabète de type 2 serait donc une maladie que l'on peut prévenir, mais que l'on ne peut pas guérir.

Erreurs conceptuelles et pratiques en matière de DNID

Ne prendre en compte que le rôle du tissu adipeux hypertrophié et oublier que le tissu musculaire, quantitativement primordial pour le métabolisme glucidique, est le siège principal de l'insulinorésistance.

En conséquence, sous-estimer la place de l'activité physique dans la prévention et le traitement du DNID.

Prescrire un régime hypoglucidique au lieu de prescrire une diététique normoglucidique limitant l'apport en graisses saturées.

Limiter la diététique à une restriction calorique en oubliant l'importance du comportement alimentaire. Pour manger moins, il faut d'abord manger mieux !

Restreindre le DNID à la glycémie en oubliant l'importance de l'hyperlipidémie et de l'hypertension artérielle, le plus souvent associées.

Oublier qu'il faut traiter non pas seulement une mais deux maladies : l'hyperglycémie d'une part, le syndrome d'insulinorésistance d'autre part, et qu'en tout état de cause, le traitement de l'hyperglycémie ou des autres facteurs de risque vasculaire ne doit pas entraîner d'aggravation du syndrome d'insulinorésistance métabolique.

Pour en savoir plus

De l'obésité au diabète. Diabete Metab 2000 ; 26 [Suppl. 3].
Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.
Ferre P., Tissu adipeux et insulinorésistance, chap. 9, p. 271-6.
Vague P., Syndrome métabolique, chap. 9, p. 277-84.
Gin H., Rigalleau V., Physiopathologie du diabète non insulinodépendant, chapitre 10, p. 308-16.

6 Les objectifs du traitement du diabète non insulinodépendant

› **Le diabète non insulinodépendant est une maladie métabolique complexe concernant non seulement le métabolisme glucidique mais aussi le métabolisme lipidique.**
› **Traiter un diabétique non insulinodépendant, c'est chercher non seulement à baisser les valeurs glycémiques mais aussi à corriger les autres facteurs de risque vasculaire souvent associés.**

L'objectif à long terme est la prévention des complications de micro- et de macroangiopathie

Prévention de la microangiopathie

Prévenir la microangiopathie semble impliquer une quasi-normalisation de la glycémie, avec **des glycémies préprandiales inférieures à 1,20 g/L et une HbA1c inférieure à 6,5 %** (Normale : 4 à 5,6 %), soit une moyenne glycémique inférieure à 1,35 g/L. Ces valeurs paraissent pouvoir être retenues à partir des études prospectives ayant servi à définir le diabète et à partir des études d'intervention thérapeutique chez les diabétiques insulinodépendants (étude de Stockholm et étude américaine du DCCT, Diabetes Control and Complications Trial) et chez les diabétiques non insulinodépendants (UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study, étude de Kumamoto).

Cet objectif est difficile à atteindre moins en raison du risque hypoglycémique faible chez les diabétiques non insulinodépendants qu'en raison de l'insulinorésistance et de la défaillance insulinosécrétoire progressive (le risque d'hypoglycémie est surtout important chez les diabétiques insulinodépendants dits de type 1). Cependant, un objectif d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % permet dans l'immense majorité des cas d'éviter les complications graves de microangiopathie. Ainsi, l'ANAES, puis l'HAS et l'AFSSAPS, comme l'IDF (Fédération internationale du diabète) ont retenu comme objectif pour un très bon équilibre glycémique du diabète de type 2, une HbA1c inférieure à 6,5 % ; l'Association américaine du diabète (ADA) a retenu un objectif d'HbA1c inférieur à 7 %. Rappelons qu'à 1 point d'hémoglobine A1c en plus ou en moins correspondent 25 à 30 % d'apparition ou d'aggravation des complications de microangiopathie diabétique en plus ou en moins. Finalement, si on veut retenir un seul chiffre pour séparer le diabète correctement équilibré du diabète insuffisamment équilibré, on peut retenir le chiffre 7.

Il semble que l'on puisse retenir les mêmes objectifs glycémiques pour la prévention de la glomérulopathie diabétique. Mais chez le diabétique non

insulinodépendant, la glomérulopathie est souvent mixte, liée non seulement à l'hyperglycémie mais aussi, sinon plus, à l'hypertension artérielle, à l'hyperlipidémie, à l'obésité, et à l'athérosclérose.

En matière de neuropathie, les études manquent. Notons seulement que si l'âge du patient est plutôt un facteur de protection en ce qui concerne la survenue de la glomérulopathie diabétique et de la rétinopathie proliférante, il est en revanche un facteur de susceptibilité important pour la neuropathie diabétique. Depuis fort longtemps ont été rapportées des neuropathies périphériques diabétiques, parfois sévères, survenant en l'absence de rétinopathie diabétique et alors que le trouble métabolique est, et semble avoir toujours été, modeste (mais il s'agit d'une appréciation rétrospective difficile). Quoi qu'il en soit, ces observations concernent pratiquement toujours des hommes de plus de 50 ans (*voir* p. 170).

Néanmoins, **chez les personnes âgées** ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans et ne présentant aucune complication microvasculaire (fond d'œil normal), **l'objectif glycémique doit être révisé afin d'éviter tout risque d' hypoglycémie**. Il s'agit alors souvent d'obtenir un simple confort métabolique évitant à la fois l'hypoglycémie et l'hyperglycémie trop importante qui favorise les infections à répétition (cystites, mycoses, tuberculose, furoncles, abcès dentaires…). Des glycémies préprandiales autour de 1,80 g/L (HbA1c < 9 %) paraissent alors acceptables.

En revanche, **s'il existe une rétinopathie**, quel que soit l'âge, il faut **rechercher** un « équilibre glycémique correct », c'est-à-dire **un équilibre glycémique limitant le risque d'aggravation**. On fixera par exemple une glycémie préprandiale inférieure à 1,40 ou 1,60 g/L, quitte à recourir à une insulinothérapie.

À l'inverse **chez une femme jeune, diabétique non insulinodépendante, souhaitant une grossesse**, il convient d'arrêter les hypoglycémiants oraux, de prescrire un régime et une insulinothérapie avec pour **objectif des glycémies à jeun inférieures à 0,90 g/L, des glycémies post-prandiales inférieures à 1,20 g/L, et ce avant l'arrêt de la contraception**. En effet, le fœtus, véritable tissu en culture, paraît extrêmement sensible à l'hyperglycémie, responsable de malformations.

Prévention de la macroangiopathie

Prévenir la macroangiopathie suppose de normaliser l'ensemble des facteurs de risque vasculaire.

- En ce qui concerne **l'hyperglycémie**, il semble exister un continuum entre les valeurs glycémiques et l'importance du risque cardiovasculaire à partir de la limite supérieure de la normale de 1,10 g/L. Cependant, le bénéfice du traitement hypoglycémiant reste modeste, avec environ 10 à 15 % d'événements cardiovasculaires en moins pour 1 point d'hémoglobine A1c en moins. L'objectif idéal est donc la normalisation de l'hémoglobine A1c, à condition de ne pas prendre de risque d'hypoglycémies sévères.
- **La pression artérielle doit être inférieure à 130/80 mmHg.** Si des chiffres de pression artérielle sont retrouvés à plusieurs reprises au-dessus de ces valeurs, au besoin après enregistrement tensionnel au repos ou ambulatoire, il convient d'entreprendre un traitement antihypertenseur. Le seuil d'intervention thérapeutique de l'hypertension artérielle est donc plus bas chez le

diabétique que dans la population n'ayant pas d'autre facteur de risque vasculaire où on se contente habituellement d'entreprendre le traitement à partir des valeurs de 160/90 mmHg.

- **Le taux des triglycérides sanguins doit être inférieur à 1,50 g/L, celui de HDL-cholestérol supérieur à 0,40 g/L chez l'homme, supérieur à 0,50 g/L chez la femme.** Là encore, le seuil d'intervention thérapeutique de l' hypertriglycéridémie est plus bas chez le diabétique que chez les personnes ayant une hypertriglycéridémie sans autre facteur de risque vasculaire associé pour lesquelles la plupart des conférences de consensus conseillent une intervention hypolipémiante à partir de 2 g/L.

L' HbA1c ou hémoglobine glyquée*

- Elle reflète la glycémie moyenne des deux mois précédant le prélèvement.
- Pour pouvoir interpréter le résultat, il faut exiger un dosage de l'hémoglobine A1c et non de l'hémoglobine A1 totale, avec une méthode de dosage certifiée assurant une normale entre 4 et 6 %, une variation inter- et intradosages inférieure à 5 %. Si la normale est supérieure à 6 %, on peut considérer que le dosage n'est pas interprétable.
- Il n'y avait pas, jusqu'il y a peu, de vraie technique de référence, cependant la technique HPLC et les techniques d'immunocompétition donnent des résultats en général fiables, contrairement aux microcolonnes, à l'électrophorèse et à la chromatographie d'affinité IMX.
- **Il existe en France une procédure nationale de standardisation, à laquelle les laboratoires doivent adhérer.**
- Avec ces réserves, on peut considérer qu'à une valeur de 6 % correspond une glycémie moyenne de 1,20 g/L, avec ensuite une progression linéaire de 0,30 g/L par incrément de 1 % (7 % = 1,50 g/L ; 8 % = 1,80 g/L ; 9 % = 2,10 g/L...). Pour compliquer le message, les correspondances d'HbA1c et de glycémie à partir de l'étude DCCT ont été revues à la hausse avec pour un point d'HbA1c, 0,35 g/L de glycémie moyenne.
- Surtout, la nouvelle technique de dosage par spectrométrie de masse, permettant de mesurer la « vraie » HbA1c, donne des normes beaucoup plus basses de 3,5 à 4,5 %. Une procédure internationale est en cours pour fixer la norme de référence et les modalités d'expression des résultats : changement d'unités, coefficient de correction ou expression en équivalent glycémique. Tous ces changements ne vont pas aider la communication entre ceux qui font les recommandations et ceux qui doivent les appliquer, entre les spécialistes et les généralistes, entre les médecins et les patients.

*Le qualificatif « glycosylé » est réservé, par les biologistes, à la glycosylation enzymatique, la « glycation » désignant la glycosylation non enzymatique.

- **L'arrêt d'une intoxication tabagique est d'autant plus justifié que 50 % des accidents cardiovasculaires des diabétiques surviennent chez des patients tabagiques.** Mais l'information ne doit pas déboucher sur une culpabilisation

souvent inefficace. Une aide doit être proposée (consultation anti-tabac, patch de nicotine chez les patients présentant une dépendance à la nicotine, consultation diététique, si besoin prescription d'anxiolytiques ou d'antidépresseurs…).

- Lutte contre la sédentarité, l'obésité, la répartition androïde des graisses (*voir* p. 53).
- Une contraception œstro-progestative classique est contre-indiquée par le diabète non insulinodépendant (*voir* p. 258). En attendant les résultats de nouvelles études, le traitement hormonal substitutif de la ménopause est contre-indiqué, à ce jour en cas d'antécédent cardiovasculaire même lorsqu'on utilise les œstrogènes naturels par voie percutanée.

Des objectifs généraux aux objectifs personnels

Ces objectifs généraux expliqués au malade sont souvent difficiles à atteindre. Il est essentiel de fixer alors avec lui des objectifs intermédiaires. **Ces objectifs concernent non seulement les normes clinico-biologiques que l'on souhaite obtenir, mais aussi les changements de comportement nécessaires pour les atteindre :**

- on peut se contenter d'une glycémie à jeun inférieure à 1,60 ou 1,80 g/L le matin à jeun avec une glycémie inférieure à 1,20 ou 1,30 g/L le soir avant le dîner lorsqu'il existe un (élévation de la glycémie en fin de nuit) ;
- on peut se contenter d'une réduction pondérale modérée de quelques kilogrammes ou même renoncer à une réduction pondérale si on obtient une augmentation de l'activité physique quotidienne.

L'important est que l'objectif soit précis, si ce n'est chiffré, du moins évaluable. Le contrat devra donc porter sur le type d'activité physique quotidienne et sa durée, sur le nombre de glycémies capillaires au bout du doigt, par semaine, qui devront être notées sur un carnet amené lors des consultations, sur l'observance de la prise médicamenteuse (il faut ici rappeler que les comprimés du midi sont souvent « oubliés » par le malade qui « oublie » aussi de le signaler à son médecin, lequel d'ailleurs « oublie » de lui poser la question).

L'objectif peut se limiter à la réalisation de l'examen du fond d'œil annuel quand le malade a « oublié » pour la énième fois de prendre son rendez-vous de consultation ophtalmologique !

Il peut porter sur des soins d'hygiène et protection des pieds (par exemple : limiter la kératose, graisser tous les jours les pieds…, *voir* p. 214).

Le délai entre deux consultations

Il dépendra des objectifs fixés et des souhaits du malade. Il peut être nécessaire de rapprocher les consultations pour motiver le patient en lui expliquant l'importance de venir à la consultation même si l'objectif n'a pas pu être atteint, ne serait-ce que pour analyser les difficultés rencontrées. Ainsi, chaque consultation doit se terminer par un contrat avec le patient, et le médecin a également tout intérêt à se fixer à lui-même une tâche précise pour la consultation suivante (ne pas oublier de demander le bilan lipidique ou d'examiner les pieds, ou de vérifier telle ou telle connaissance du patient en matière diététique, ou de rediscuter de l'intoxication

tabagique…). En effet, il ne saurait être question d'allonger de manière irréaliste le temps des consultations du médecin généraliste, mais il convient d'utiliser ce temps limité de façon adaptée à la maladie chronique, en évitant le rituel : échange formel – lecture des examens complémentaires – commentaires – remontrances et/ou recommandations – prise de la pression artérielle – renouvellement de l'ordonnance – prescription des examens complémentaires pour la prochaine consultation – dernières paroles d'encouragement…

Facteurs de risque et diabète : les objectifs du traitement

Objectifs glycémiques

- Prévention de la macroangiopathie

Il faut viser une HbA1c la plus proche possible de la normale, sans prendre le risque d'hypoglycémie sévère, surtout en cas de prévention cardiovasculaire secondaire.

- Prévention de la microangiopathie

On peut distinguer un objectif idéal, avec des glycémies préprandiales inférieures à 1,10 g/L et une HbA1c inférieure à 6,5 %, et un objectif acceptable, avec des glycémies préprandiales inférieures à 1,20 g/L et une HbA1c inférieure à 7 % (normale : 4 à 5,6 %).

- Prévention de la macrosomie fœtale lors de la grossesse

Glycémies maternelles
< 0,90 g/L avant les repas
< 1,20 g/L 120 minutes après les repas
HbA1c normale

- Prévention du risque infectieux (sujets âgés)

Glycémies avant les repas < 1,80 g/L
HbA1c < 9 %

Objectifs tensionnels

Pression artérielle < 130/80 mmHg

Objectifs lipidiques

- Prévention de la macroangiopathie

Triglycérides < 1,50 g/L
HDL-cholestérol > 0,40 g/L chez l'homme, > 0,50 g/L chez la femme
LDL-cholestérol < 0,30 g/L si rsique modéré, < 1 g/L si risque élevé

- Prévention de l'aggravation d'une insuffisance coronaire

LDL-cholestérol < 1 g/L, voire LDL-cholestérol ≈ 0,70 g/L

Pour en savoir plus

Recommandations de l'ANAES. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. *Diabete Metab.* 1999 ; 25 [Suppl. 2].

Recommandations de l'HAS 2005. Journées de diabétologie de L'Hôtel-dieu 2005.

Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie 2005, Flammarion, Paris.

Charbonnel B., Des données de la médecine factuelle aux recommandations dans le traitement du diabète de type 2, chap. 12, p. 413-21.

Passa P., Suivi du diabétique de type 2 : l'utile et l'inutile, chap. 12, p. 431-4.

Halimi S., Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 : nouvelles propositions, chap. 12, p. 434-9.

7 Les principes de la diététique du diabète non insulinodépendant

› **Une alimentation équilibrée augmentant l'apport en glucides, limitant les apports en graisses saturées et en alcool… ce n'est pas un régime, c'est l'alimentation conseillée pour toute la population… qui, hélas, ne l'observe pas !**

Histoire de la diététique du diabète

Le père fondateur de la diététique du diabète est **Apollinaire Bouchardat**, Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris, Membre de l'Académie de Médecine, qui publie en **1883** un traité de 500 pages intitulé « De la glycosurie, ou diabète sucré : son traitement hygiénique ».
On peut y lire :
« Pendant les rigueurs du siège de Paris, j'ai vu le sucre disparaître des urines de trois malades qui étaient à une abstinence presque absolue, et dont il faut le dire aussi, l'alimentation totale était loin d'être suffisante. Ceci est conforme à une de mes anciennes observations, où j'ai constaté la disparition de la glycose des urines pendant la diète avec abstinence des sucres et des féculents. […] *Je conviens que lorsque l'on est obligé de diminuer beaucoup dans le régime la proportion des aliments fortement glycogéniques, il faut absolument les remplacer. Tout d'abord, on pense à la viande…* […] *J'ai des raisons de croire que les muscles des animaux carnivores sont préférables à tous les autres. J'ai conseillé à un pauvre glycosurique qui était souvent à la gêne pour acheter de la viande, d'utiliser la chair des chats et des renards, que, dans certaines conditions, on peut ainsi dire se procurer pour rien. Cet avis lui fut d'une grande utilité.* […] *J'ai aussi conseillé du sang de veau pris à l'abattoir, plusieurs glycosuriques peuvent ainsi en avaler un grand verre sans dégoût et s'en trouvent très bien, mais l'éloignement des abattoirs, la répugnance que ce mets cause à plusieurs malades en restreint beaucoup l'usage, dont j'ai cependant reconnu la réelle efficacité…* […] *J'ai déjà insisté sur l'utilité de l'intervention des corps gras dans le régime du glycosurique, je dois encore revenir sur cette importante indication.* […] *Pour les huiles, les graisses, j'en fais ingérer tout ce qui peut être absorbé par les chylifères et utilisé par l'exercice. J'ai soin de faire examiner les selles, pour diminuer la quantité journalière de ces aliments, s'ils traversent l'intestin sans être absorbés.* […] *À quoi bon cet usage presque exclusif de lard et surtout de graisses rances ? Il faut, au contraire, éviter soigneusement le dégoût et ménager les susceptibilités de l'appareil digestif… Je me contenterai de dire ici que 150 à 200 g de corps gras dans les 24 heures m'ont toujours paru une*

quantité suffisante avec l'aide des boissons alcooliques pour suppléer les féculents chez les malades atteints de glycosurie. [...] *Un autre avantage que les corps gras présentent encore, c'est celui de peu séjourner dans l'estomac et de ranimer l'activité de la digestion intestinale, qui est languissante chez les glycosuriques. Le corps gras que je préfère est l'huile de foie de morue, une à trois cuillerées au repas du matin »*

En 1946, Elliot Joslin, fondateur de la célèbre Joslin Clinic de Boston, publie la septième édition de son « Manuel diabétique à l'usage mutuel des médecins et des malades ».

On peut y lire :

« Le régime des Esquimaux, plusieurs années auparavant ressemblait à celui des diabétiques. Aujourd'hui, les Esquimaux, grâce au progrès des transports, et les diabétiques, grâce à l'insuline, consomment plus de glucides. Néanmoins, il est nécessaire de ne pas en consommer trop. Voici la comparaison de la composition en nutriments du régime du sujet normal et du régime du sujet diabétique pour un adulte de 60 kg absorbant 1 800 calories par 24 heures :

Nutriment	*Normal*	*Diabétique*
Glucides	*250 g*	*150 g*
Protéines	*60 g*	*75 g*
Graisses	*60 g*	*90 g »*

Les graisses sont donc passées de 150 g recommandés en 1883 par Bouchardat, à 90 g recommandés en 1946 par Joslin. Étonnamment, lorsqu'on observe l'évolution diététique, on s'aperçoit que la population normale non diabétique consomme aujourd'hui ce que Joslin conseillait aux diabétiques en 1946, et qu'à l'inverse, nous conseillons aujourd'hui aux diabétiques la diététique des sujets normaux de 1946, en augmentant toutefois la proportion de graisses végétales (poly-insaturées et mono-insaturées) au détriment des graisses animales (à l'exception des poissons).

La diététique : élément essentiel du traitement du DNID

Elle l'est au même titre que l'activité physique et la prise des médicaments, mais ses principes ont évolué. Il ne s'agit plus aujourd'hui d'**un régime hypoglucidique, mais d'un régime normoglucidique, modérément hypocalorique, grâce à une réduction des boissons alcoolisées et des graisses**. Finalement la composition du régime diabétique correspond à celle que les nutritionnistes conseillent pour l'ensemble de la population.

Apports caloriques des nutriments

1 g de lipides = 9 calories
1 g de glucides = 4 calories
1 g de protides = 4 calories

Chez l'obèse, le régime doit être modérément hypocalorique

La restriction calorique proposée dépend des résultats de l'enquête alimentaire. Proposer un régime à 2000 calories par jour à quelqu'un qui consomme habituellement 2 500 calories, est déjà une réduction importante. Lui proposer 1 500 calories est pour le moins irréaliste. Il est exceptionnel, en pratique diabétologique courante, de devoir descendre en dessous de 1 500 calories par jour. Cette restriction des apports caloriques doit être hiérarchisée. Elle doit porter prioritairement sur la consommation d'alcool qui peut le plus souvent être divisée par deux. Rappelons qu'une bouteille (75 cl) de vin à 11° apporte 460 calories, un verre de vin 70 calories, un verre de 10 cl de porto 150 calories, un double whisky 140 calories, une dose de whisky (= 3 cl) 70 calories.

Il y a alcool et alcool mais un verre reste toujours un verre

- Un litre de **vin** à 10° contient 80 g d'alcool par litre, soit 10 g dans un verre ballon de 130 mL.
- Un litre de **bière** à 5° contient 40 g d'alcool, soit 10 g dans un « un demi » de bière de 250 mL.
- **L'anisette** à 45° contient 390 g d'alcool par litre, soit 9 g dans une dose de 25 mL.
- Un litre de **whisky** à 40° contient 320 g d'alcool par litre, soit 9 g dans une dose de 30 mL.

En résumé, un verre de boisson alcoolisée (dose servie au café) apporte 10 g d'alcool (soit 70 calories) et augmente l'alcoolémie de 0,20 g (l'alcoolémie revenant à zéro en deux heures).

La restriction calorique doit ensuite porter sur les graisses

Qu'elles soient pures (huiles, beurre, margarine) ou contenues dans les aliments ou apportées par leur préparation (fritures, sauces, charcuteries, fromages gras, viandes grasses, amuse-gueules, pâtisseries, chocolat…). Un gramme de lipides apporte en effet 9 calories contre 4 calories pour 1 gramme de glucides ou 1 gramme de protides (1 cuillerée à soupe d'huile = 100 calories). De plus, l'absorption et le stockage des graisses facilités par l'hyperinsulinisme du DNID, se fait avec un haut rendement énergétique (c'est-à-dire avec un faible coût). Ceci explique qu'à calories égales, on grossit plus facilement en absorbant des lipides que des glucides. Mais l'hyperinsulinisme induit par l'absorption de glucides rapides facilite le stockage des graisses notamment en activant la lipoprotéine lipase adipocytaire. On proposera donc une diminution importante de la consommation antérieure des aliments les plus gras et on conseillera un mode de cuisson sans graisses (*voir* p. 45, Conseils aux diabétiques). En revanche, le bénéfice calorique des yaourts maigres est tout à fait limité puisqu'un yaourt naturel ne contient que 1 gramme de lipides soit 9 calories supplémentaires.

1 calorie lipidique n'est pas égale à 1 calorie glucidique

Le coût énergétique du stockage des graisses n'est que de 2 à 4 % de l'énergie apportée par les lipides ingérés (rendement > 95 %). Par contre, le coût de la lipogenèse à partir du glucose représente 24 % de l'énergie glucidique absorbée (rendement 75 %).

Ce n'est qu'en troisième ligne qu'il faut éventuellement diminuer l'apport en glucides

Le pain peut ainsi être réduit à 150 grammes par jour (environ une demi-baguette) en rappelant que 50 g de pain sont équivalents à 4 biscottes. Les féculents doivent être maintenus en proposant une alternance pain ou féculents, et en suggérant leur association systématique à des légumes. En effet, les féculents au même titre que la viande sont des aliments favorisant la satiété.

Pour éviter les compulsions ou les grignotages de fin d'après-midi, il faut proposer au moins trois repas par jour

Petit-déjeuner, déjeuner, dîner, en insistant sur l'importance de ne pas sauter le petit-déjeuner. Il est parfois souhaitable de proposer la prise d'une collation systématique à 16 heures ou 17 heures (fruit et/ou laitage + thé ou café).

Les apports glucidiques doivent être fragmentés afin d'éviter les poussées hyperglycémiques. Il convient donc de proposer des repas et collations mixtes en évitant les repas trop hyperglucidiques comme l'est le petit-déjeuner à la française. Il est souhaitable, lorsque cela est possible, de modifier la composition du petit-déjeuner en associant au café ou au thé, deux biscottes ou une tranche de pain beurrées, du lait, un yaourt ou une portion de fromage, ou une tranche de jambon, et éventuellement un fruit.

Préférer les graisses insaturées

Si toutes les graisses ont la même valeur calorique (1 g = 9 calories), seules les graisses saturées (graisses d'origine animale en dehors des poissons, c'est-à-dire : la charcuterie, les viandes et les fromages, ainsi que certaines margarines comme la Végétaline) favorisent l'insulinorésistance et l'athérosclérose. On recommande donc aux personnes diabétiques comme à l'ensemble de la population, d'augmenter la consommation en poissons (y compris en poissons gras) et en huiles végétales poly- et mono-insaturées. Les huiles mono-insaturées (huiles d'olive, d'arachide, de colza) améliorent l'insulinosensibilité et augmentent le HDL 2-cholestérol, favorisant l'épuration des dépôts de cholestérol vasculaires ; les graisses de poisson (« ω3 poly-insaturées ») auraient de plus un effet antithrombogène. La mode est donc au « régime méditerranéen » !

La séparation ancienne entre sucres lents et sucres rapides a été complètement révisée

En effet, pendant longtemps on a cru que les sucres complexes (amidons) étaient les sucres lents, alors que les sucres simples (mono- ou disaccharides : saccharose, lactose, fructose) étaient des sucres rapides. En fait, il n'en est rien. L'amidon du pain ou des biscottes, « débobiné » quasi instantanément par les amylases digestives, est un sucre rapide alors que le chocolat, riche en graisses, est un sucre lent !

On distingue en effet aujourd'hui deux notions :

- **La rapidité de l'ascension glycémique** après l'ingestion de glucides. Elle dépend essentiellement du temps de transit gastrique et de l'accessibilité aux enzymes digestives. La rapidité de la vidange gastrique est diminuée par l'augmentation de la teneur en graisses et en protéines, et par la richesse en fibres alimentaires. De même, les aliments solides sont digérés plus lentement que les liquides (la pomme plus lentement que le jus de pomme) et les aliments froids sont moins rapidement absorbés que les aliments tièdes. Dans un repas mixte (glucido-protido-lipidique), il existe une vitesse moyenne de transit gastrique (Porsches et camions roulent à la même vitesse dans un embouteillage). Quant à l'accessibilité aux enzymes digestives, elle dépend surtout de l'existence éventuelle d'une enveloppe fibreuse plus ou moins respectée par une préparation industrielle et par la cuisson.
- **L'index glycémique**, c'est-à-dire l'importance de l'hyperglycémie (surface sous la courbe) provoquée par un aliment, relativement à un aliment de référence (glucose ou pain). La notion d'index glycémique renvoie donc au degré de digestibilité enzymatique des amidons au niveau de l'intestin grêle, les glucides non absorbés étant transformés au niveau du côlon par fermentation bactérienne en acides gras à courte chaîne. Il existe donc physiologiquement une maldigestion des glucides amylacés, variable selon l'origine botanique des amidons, la préparation industrielle, la cuisson, l'association à des graisses…

  Ainsi on peut distinguer trois types d'aliments :

- le pain, la pomme de terre, la semoule, les carottes qui ont comme le glucose un index glycémique élevé (70-100), qui sont donc fortement hyperglycémiants ;
- les fruits, les pâtes alimentaires, le riz, le sucre (saccharose) qui ont un index glycémique moyen (40-60), qui sont donc modérément hyperglycémiants ;
- le fructose, les laitages, les légumineuses (haricots, lentilles) qui ont un index glycémique bas (20-40), qui sont donc peu hyperglycémiants.

Les conséquences pratiques des nouvelles notions sont essentiellement de deux ordres

Dans le cadre d'un repas mixte, la vitesse de transit gastrique est globale et un dessert sucré n'est pas plus hyperglycémiant que la consommation d'une quantité glucidique équivalente de pain (mais le dessert sucré est souvent aussi riche en graisse et donc très calorique !).

Les aliments gardent leur index glycémique y compris dans le cadre d'un repas mixte. Le pain doit donc être limité chez le diabétique non insulinodépendant car il est fortement hyperglycémiant. En théorie, mieux vaut consommer des pâtes ou des légumes secs que du pain ou de la semoule, mais en pratique, force est tenir compte des goûts et des habitudes des diabétiques… À l'inverse, la consommation de deux à trois fruits par jour peut être conseillée chez le diabétique non insulinodépendant.

Le conseil diététique doit porter tout autant sur la façon de manger que sur la composition de l'alimentation

Un certain nombre de conseils comportementaux peuvent être rappelés. Ils doivent être reformulés et individualisés de façon contractuelle avec le malade.

Il est conseillé :

- de s'asseoir pour manger (ne pas grignoter debout à la porte du réfrigérateur) ;
- de mettre un couvert et de se servir, et non de manger directement dans la casserole ou la marmite ;
- de fixer avant le repas la quantité d'un certain nombre d'aliments dont la consommation doit être limitée (par exemple : un verre de vin, deux rondelles de saucisson, un ou deux morceaux de pain, etc.) ;
- ne pas consommer les sauces, ne pas mettre de beurre sur la table ;
- se servir correctement du plat de féculents, mais ne pas se resservir ;
- prendre des légumes verts à volonté ;
- boire entre les plats ;
- manger lentement en faisant des pauses et en prenant l'habitude de reposer les couverts sur la table (c'est-à-dire laisser le temps à la sensation de satiété de se développer).

Les édulcorants peuvent être utilisés chez les diabétiques comme chez les non-diabétiques

Leur seul intérêt réel chez les diabétiques est de permettre la consommation (individuelle ou conviviale) de boissons sucrées, type sodas ou Coca-Cola®, ou de certains entremets. Mais le patient diabétique doit tout particulièrement apprendre à se méfier des appellations trompeuses :

« Sans sucre » veut dire sans saccharose mais …

… Cela ne signifie pas sans glucides. Exemple : les jus de fruits sans « sucre » (sans saccharose) contiennent le « sucre » (fructose) des fruits. De même, les bonbons sans « sucre » contiennent les dérivés du glucose appelés « polyols » qui sont des « glucides assimilables » ;

« Allégé en graisses » ou « allégé en glucides »

« Allégé en graisses » ou « allégé en glucides » veut dire que l'aliment allégé contient au minimum 25 % de moins du nutriment concerné ;

Le terme « light »

Le terme « light » néanmoins n'a pas toujours grande signification. Ainsi, certains chocolats « light » contiennent certes moins de glucides mais nettement plus de lipides ! Ils peuvent donc être plus caloriques. Autant consommer un bon chocolat et, pour éviter la « chocolatomanie », on peut conseiller de prendre un carré de chocolat avec le café, selon la tradition italienne (le goût amer stoppe l'envie persistante du goût sucré).

Le diabétique peut-il prendre des substituts de repas ?

- Peut-il utiliser les produits vendus librement en pharmacie, voire en grandes surfaces (Alburone, Substi 500, Slim-fast, All in a glass, Milical, Gerlinéa…) ?
- **Chez les patients diabétiques ayant une obésité**, ces substituts peuvent être prescrits dans deux circonstances :
  - **soit comme substitut d'un des trois repas**, mais à condition d'y ajouter un fruit et/ou un laitage afin de maintenir un équilibre alimentaire et à la condition que les deux autres repas soient maintenus et équilibrés ;
  - **soit comme collation**, notamment en fin d'après-midi, pour éviter une compulsion ou un grignotage. **Attention** : en cas de prescription d'hypoglycémiants oraux, en particulier de sulfamides hypoglycémiants, il faudra adapter la posologie pour éviter tout risque hypoglycémique en particulier en fin d'après-midi vers 18-19 heures (heure habituelle d'hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémiants).

Il est devenu classique de reconnaître la difficulté du traitement de l'obésité, en avouant l'échec de la faculté en la matière

Néanmoins, il importe de distinguer deux types de patients diabétiques :

- **le patient qui consulte pour diabète**, qui n'était pas obèse à 20 ou 30 ans, mais a pris quelques dizaines de kilos mal placés (au niveau de la partie supérieure du corps) au « fil de la vie » (arrêt du sport, grossesses, soucis familiaux, stress professionnel, repas d'affaires…). Bien qu'il « mange mal », il ne présente pas de troubles du comportement alimentaire. Le conseil diététique pourra être très efficace et durable ;
- **le patient qui consulte pour obésité**, souvent après de nombreuses expériences, toutes initialement efficaces parfois même spectaculairement, mais toutes secondairement décevantes. Le plus souvent, il existe des troubles du comportement alimentaire et *la prise en charge devra être essentiellement psychologique (histoire personnelle ; analyse des sentiments ; estime de soi ; relations*

interpersonnelles, familiales et professionnelles ; projets de vie…). Les consultations devront être initialement rapprochées.

Il importe au moins de ne pas commettre un certain nombre d'erreurs

Fixer un objectif irréaliste, type retour au poids idéal, **alors que** le plus souvent une perte de quelques kilos permet d'obtenir un bénéfice métabolique appréciable. Le plus difficile est sûrement de maintenir la réduction pondérale initialement obtenue grâce à la poursuite de l'équilibre alimentaire. En règle générale, il ne faut pas prescrire de régime, mais à partir de l'enquête alimentaire discuter avec le patient de ce qu'il pourrait réellement faire pour réduire ses apports caloriques, en fixant si possible des objectifs simples mais réalistes, chiffrables, permettant une évaluation. Les régimes hypocaloriques sévères sont des inducteurs de troubles du comportement alimentaire dont le plus banal comporte la séquence : absence de petit-déjeuner, déjeuner très léger et rapide, fringales incontrôlables en fin d'après-midi, parfois suivies d'un grignotage vespéral. La volonté ainsi affirmée chaque nouveau jour, s'effondre chaque soir sous la pression d'un besoin irrésistible dont l'assouvissement est suivi d'une culpabilité effacée à l'aube par un nouvel accès de volontarisme.

Il est important d'expliquer au patient que la « restriction cognitive » entraîne une perte de la perception des signaux internes de rassasiement et de satiété, favorisant à long terme la prise alimentaire. Il est également important d'expliquer que les pertes de poids rapidement spectaculaires sont habituellement suivies d'une reprise de poids au-delà du poids initial avec une résistance de plus en plus grande à la perte de poids sous régime hypocalorique (effet « yo-yo »).

Remettre une feuille de régime, au lieu de pratiquer une enquête alimentaire qui permet d'évaluer non seulement les apports alimentaires quantitativement et qualitativement, mais aussi et peut être surtout d'analyser la façon dont le (la) patient(e) s'alimente. La conduite alimentaire révèle en effet le rapport psychologique de chacun à la nourriture, dont les aménagements proposés devront tenir compte.

La tenue d'un carnet alimentaire pendant quelques jours ou quelques semaines peut être utile pour faire prendre conscience au malade à la fois de ses erreurs diététiques (régime souvent trop lipidique) mais aussi de ses comportements alimentaires qu'il pourra ainsi essayer de modifier.

Interdire des aliments en général, les glucides en particulier. Contrairement à ce que l'on voit encore faire très souvent, ni le pain, ni les féculents, ni les fruits ne sont interdits aux diabétiques. Les ennemis du diabétique sont plutôt les graisses et particulièrement les graisses saturées. Mais là encore, s'il faut réduire il ne faut pas interdire.

Prescrire sans enseigner, et notamment sans corriger un certain nombre de croyances diététiques :

- l'immense majorité des diabétiques ignorent que le pain contient 50 % de glucides, c'est-à-dire que 50 grammes de pain (soit un petit pain) correspondent à 5 morceaux de sucre n° 4. Il n'y a aucun avantage à consommer du

pain au gluten ou du pain complet ou des biscottes : 100 grammes de pain sont l'équivalent de 8 biscottes ;

- contrairement à ce que croient souvent les patients, toutes les huiles sont aussi caloriques, même si les huiles mono- et polyinsaturées sont bénéfiques en matière d'athérome. Seule l'huile de paraffine est acalorique, constituant un bon laxatif ;
- le gruyère n'est pas un fromage de régime. Il est recommandé chez les personnes âgées et les enfants en raison de sa richesse en calcium, mais il est un des fromages les plus riches en lipides. Le pourcentage de lipides des fromages est calculé sur leur poids sec et non sur leur poids hydraté (par exemple : 100 g de fromage blanc à 40 % de matière grasse = 8 g de lipides, alors que 100 g de camembert à 45 % de matière grasse = 22 g de lipides) ;
- les alcools en général, et le vin en particulier, ne contiennent pas de sucre, mais apportent des calories. Seuls les vins doux, les vins cuits, la bière, le cidre, contiennent des glucides en plus de l'alcool. Cela dit, les travailleurs de force n'ont pas plus besoin d'alcool que les autres…
- les viandes et les féculents ont un haut pouvoir satiétogène, contrairement aux aliments fortement glucidolipidiques tels que les gâteaux, les amuse-gueules, l'association pain-charcuterie ou pain-fromage. L'astuce du « régime Montignac », nouvelle version du régime Atkins consiste à exclure l'association lipides-glucides. Il est sûr que la consommation de pâté ou de fromage sans pain a toutes chances d'être assez vite limitée…
- un régime équilibré n'entraîne pas de carence en vitamines ou en oligo-éléments.

Enfin la dernière erreur et peut-être la plus grave, consiste à **céder à l'obsession calorique** punitive et culpabilisante. Il faut au contraire proposer au malade une politique plus globale d'entretien et de préservation de la santé grâce à une hygiène de vie comportant en particulier une activité physique régulière et peut-être des séances de relaxation… On peut notamment proposer au patient un contrat d'ensemble, un excès alimentaire pouvant être compensé par une activité plus importante dans les heures suivantes.

Rappelons la nécessité de respecter les indications et les contre-indications de la chirurgie de l'obésité telles qu'elles ont été définies par les associations scientifiques françaises « cette procédure s'adresse aux sujets présentant une obésité majeure retentissant sur la santé et présentant un risque opératoire acceptable. Les indications sont :

- les obésités morbides (indice de masse corporelle (IMC) égale ou supérieure à 40) et exposant à des complications importantes non contrôlées par un traitement spécifique ;
- les obésités d'IMC entre 35 et 40 avec comorbidité menaçant le pronostic vital ou fonctionnel : cardiorespiratoire, articulaire, métabolique sévère non contrôlé par un traitement intensif.

En toute hypothèse, l'indication ne peut être envisagée que chez des patients ayant eu accès à une prise en charge médicale spécialisée d'au moins 1 an, comprenant des approches complémentaires (diététique, activité physique, prise en charge psychologique, traitement des complications).

Pour en savoir plus

Bouchardat A. De la glycosurie ou diabète sucré : son traitement hygiénique. Éditions Baillère et Cie, Paris, 1883.

Jenkins DJL, Jenkins AL. Nutrition principles and diabetes : a role for « lente carbohydrate » ? Diabetes Care 1995 ; 18 : 1491-8.

Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie 2005, Paris.

Monnier L. ; Colette C., Thérapeutique nutritionnelle du diabète de type 2 : de la théorie à la pratique, chap. 11, p. 332-47.

Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P. Traité de diabétologie, Éditions Pradel, Paris 1990.

Wolever TMS. Glycaemic index revisited. In : Marshall SM, Home PD, Alberti kgMM, Krall LP (eds). The Diabetes Annual/7. Elsevier, Amsterdam 1993 : 258-73.

Annexe. Conseils aux diabétiques

Les matières grasses

Les quantités de matières grasses utilisées doivent être contrôlées : elles sont une source d'énergie importante.
Elles sont **d'origine animale** :

- à partir des graisses du lait : crème fraîche, beurre ;
- à partir des viandes : saindoux, graisse d'oie…

Elles sont **d'origine végétale** :

- à partir des plantes : huile, margarine végétale, Végétaline.

- **Choisir en quantité (du moins gras au plus gras) :**

Crème allégée
Pâte à tartiner
Crème fraîche
« Beurre » allégé à 41 %
Mayonnaise allégée
« Beurre » allégé à 65 %
Beurre
Margarine ordinaire (papier aluminium)
Margarine végétale (en barquettes)
Végétaline
Toutes les huiles
Mayonnaise

- **Choisir en qualité**

Les « mauvaises » graisses (saturées)	Les « bonnes » graisses (polyinsaturées)	Les « très bonnes » graisses (mono-insaturées)
Beurre, crème fraîche, saindoux, margarines ordinaires, Végétaline	Tournesol, maïs, noix, soja, pépin de raisin	Olive, arachide, colza, mélange de 4 huiles ordinaires (Isio 4)

- **Comment utiliser les matières grasses**

Crues ou fondues	Toutes les huiles, beurre, crème fraîche, margarines
Fritures plates (180 °C max), rôti, braisé, sauté	Toutes les huiles (sauf soja, noix et colza)
Fritures profondes	Huiles d'olive et d'arachide, Végétaline, magarines ordinaires

- **Comment cuisiner** « **sans graisse** »

Utiliser plutôt :

- la cuisson à l'eau ;
- la cuisson à la vapeur ;

- la cuisson au four : inutile de graisser les plats, l'aliment en perdra de lui-même, ou utiliser tout simplement de l'eau et des aromates ;
- la cuisson au micro-ondes : c'est le plus pratique ;
- la cuisson au bain-marie ;
- la cuisson à l'étouffée ;
- la cuisson au gril ;
- la cuisson en papillote (enveloppée dans du papier aluminium) ;
- la cuisson à la poêle : de nombreuses poêles à fond pais et revêtement anti-adhésif sont disponibles à l'heure actuelle et nécessitent peu ou pas de matières ;
- grasses pour leur utlisation ;
- les fondues à base de bouillon de légumes (à l'asiatique) ;
- les pierrades ;
- le tournebroche.

- **Les fromages**
  - 1 portion de fromage = 30 à 40 g
  - 1 portion de fromage blanc = 100 g

	% de graisses
Fromage blanc ou petits suisses	10
Fromage blanc ou petits suisses	5
Fromage blanc ou suisses 0 %	0
Fromages allégés	10 à 15
Pont-l'Évêque, Saint-Paulin, Camembert, Edam, Brie, Chaource	20 à 25
Beaufort, Morbier, Roquefort, Bleu, Reblochon, Carré de l'Est, Coulommiers, Emmental, Gruyère, Comté, Cantal, Saint-Nectaire, Vacherin, Crottin, Saint-Marcellin, Munster, Raclette, Gouda, Tomme, …	25 à 30
Doubles et triples crèmes : Boursault, Boursin, Caprice des Dieux, …	35 à 40

- **La consommation de graisses détermine l'apport calorique**
  - Pour un même apport protidique, l'apport calorique dépend de la quantité de lipides :
    - 100 g de poisson maigre ou de viande maigre apportent 100 calories ;
    - 100 g de viande (ou de poisson gras) apportent 200 calories ;
    - 100 g de fromage apportent 300 calories ;
    - 100 g de charcuterie apportent 400 calories.
  - Pour un même apport glucidique, l'apport calorique dépend de la quantité de lipides :
    - 200 g de purée (15 % de glucides) + 1 noix de beurre ≈ 300 calories ;
    - 100 g de frites ≈ 15 frites (30 % de glucides) ≈ 400 calories ;
    - 100 g de chips ≈ 1 paquet moyen ≈ 500 calories ;

– 100 g de pâtes (20 % de glucides) ≈ 100 calories ;
– 100 g de pâtes + 10 g de beurre ≈ 200 calories ;
– 100 g de pâtes italiennes (sauce bolognaise) ≈ 100 calories ;

Les glucides

- **Quelques rappels pratiques**
  - 100 g de pommes de terre = 2 pommes de terre de la taille d'un œuf
  - 100 g de cerises = 15 cerises
  - 1 belle pomme = 150 g
  - 1 pain parisien = 400 g
  - 1 baguette = 250 g
  - 1 petit pain = 50 g
  - 150 g de féculents = 6 cuillérées à soupe
  - 1 portion de fromage type Camembert = 30 g
  - 1 portion de fromage blanc = 100 g
  - 1 cuillère à soupe = 20 cm^3
  - 1 cuillère à café = 5 cm^3
- **Teneur en glucides des aliments (en %)**

Lait et produits laitiers	
Fromage	0
Lait, yaourt, fromage blanc, petits suisses nature	5
Lait aromatisé	10
Yaourt, fromage blanc, petits suisses aux fruits ou aromatisés, gélifiés, crème dessert	15 à 20
Lait en poudre	50
Lait concentré non sucré	10
Lait concentré sucré	55
Viandes, poissons, œufs, abats, charcuterie	
Tous	0
Pain, produits céréaliers, féculents	
Pain blanc, viennois, de seigle, azyme	50 à 55
Pain de mie, complet, au son	45 à 50
Biscottes, pain grillé, pain suédois, Craquottes	75 à 80
Biscottes complètes, pain « Wasa »	65
Farine de blé, seigle, maïzena, rizine	70 à 75
Pâtes, riz, semoule, maïs en grains : crus	75 à 80
Tapioca (manioc)	85
Pâtes, riz, semoule : cuits	20

Pain, produits céréaliers, féculents (*Suite*)	
Pommes de terre	20
Frites, pommes sautées, croquettes	30
Chips	50
Pommes de terre déshydratées (flocons), fécule	80
Légumes secs (lentilles, pois chiches, haricots blancs, flageolets, fèves) crus	55 à 60
Lasagnes, raviolis, cannelonis, gnocchis, paëlla	10 à 15
Couscous, cassoulet, gratin dauphinois, quenelles, taboulé, tarte à l'oignon, aux champignons, au fromage, quiche, croque-monsieur, pizza	30
Flocons d'avoine, muësli, barre céréalière	65 à 70
Corn Flakes	80
Riz soufflé, maïs soufflé, pop-corn au caramel	90
Croissant, brioche, pain au lait, gaufre	40 à 45
Pâte à choux, éclair	15 à 20
Crêpe, beignet, pâte feuilletée, pithiviers, tartes aux fruits	30 à 35
Pâte brisée, biscuit à la cuiller, génoise, quatre-quarts	40 à 45
Pudding, macaron, pâte sablée, cake	50 à 55
Madeleine, pain d'épice, boudoir, meringue, palmier	60 à 65
Sablé, petit-beurre	65 à 70
Biscuits apéritifs	65
Légumes verts	
Asperge, aubergine, batavia, bettes, brocoli, céleri feuille, champignon, chou, chou de Bruxelles, chou-fleur, chou rouge, chou blanc, choucroute, concombre, courgette, cresson, endives, épinards, haricots verts, haricots beurre, laitue, radis rose, scarole, tomate	2 à 5
Betteraves, céleri-rave, citrouille, cœur de palmier, fenouil, soja, mâche, navet, poireau, poivron, avocat	5 à 10
Ail, artichaut, carottes, échalote, oignon, peyits pois, radis noir, salsifis, maïs en boîte, jardinière	10 à 15
Fruits	
Citron, coing, fraise, framboise, grenade, groseille, mandarine, melon, pamplemousse, pastèque, rhubarbe	5 à 10

Fruits (*Suite*)	
Abricot, ananas, brugnon, cassis, kiwi, mangue, mirabelle, mûre, myrtille, orange, papye, pêche, poire, pomme, prune, banane, cerise, figue, litchi, raisin, reine-claude	15 à 20
Fruits gras : amande, cacahuète, noisette, noix, noix de cajou, noix du Brésil, pistache	15 à 20
Fruits au sirop, compotes du commerce	20 à 25
Fruits amylacés : marron, châtaigne	40
Fruits secs : banane sèche, pruneau, datte, raisin sec, figue sèche, abricot sec	65 à 70
Matières grasses	
Tous les corps gras : huiles, beurre, margarine, crème fraîche, Végétaline, saindoux, vinaigrette	0
Sucre et produits sucrés	
Sucre raffiné, de canne, roux, cassonade	100
Nougat, caramel	80
Miel	75
Gelée, confiture	65 à 70
Crème de marron, pâte d'amande	60 à 65
Pâte de fruit	55
Cacoo sec en poudre, chocolat en poudre	40 à 45
Barre chocolatée biscuitée (Twix, Topset, etc.)	65
Barre chocolatée enrobée (Mars, Milky Way, etc.)	50 à 55
Glaces, sorbets, œufs à la neige	25 à 30
Mousse au chocolat	35 à 40
Riz au lait, semoule au lait	25
Bonbons	95
Fructose	100
Boissons	
Potages de légumes aux pâtes, aux vermicelles	5
Jus de légumes	5
Jus de fruits	10 à 15
Soda, limonade, Coca-Cola	10 à 15

Boissons (*Suite*)	
Sirop	70
Apéritif anisé, bière, cidre	5
Lqueur, vin cuit	10 à 15
Vins rouge, blanc	0
Whisky, vodka, gin, rhum	0
Eaux minérales, gazeuses	0
Produits allégés	
Yaourt, fromage blanc sans sucre à « l'aspartam »	5
Jus de fruits, soda « light »	0 à 5
Confitures « light » ou au fructose ou sans sucre	25 à 35
Chocolat sans sucre ou au fructose	35 à 40

- **Produits allégés « sans sucre » : trompeurs ou intéressants ?**

De plus en plus, les rayons des supermarchés proposent des aliments légers, allégés, « light ». Afin de connaître la composition de ces produits, **la lecture minutieuse des étiquettes s'impose**.

La mention « **sans sucre** » signifie seulement que le produit ne contient pas de saccharose, c'est-à-dire de sucre, celui que l'on met dans le café. En revanche, l'aliment peut être édulcoré (sucré) avec d'autres sucres (glucides), des polyols (sorbitol, xylitol, mannitol) ou du fructose, qui est le sucre des fruits. Ces autres sucres sont tout aussi caloriques que le sucre normal. Ainsi, la confiture « sans sucre » contient en réalité du fructose à la place du saccharose et les chewing-gums « sans sucre » des polyols et de l'aspartam.

La mention « **allégé** » concerne un produit qui présente une réduction importante de l'un de ses constituants (au moins 25 %° par rapport au produit de référence. Ainsi, la confiture « allégée » contient 40 g de glucides pour 100 g de confiture, alors qu'une confiture normale en contient 60 à 70 g.

La mention « **léger** » ou « **light** » englobe des produits trsè divers : les boissons « light » sont généralement édulcorées à l'aspartam ou à la saccharine, qui sont des édulcorants non caloriques. En revanche, la chocolat « light » contient le plus souvent, en plus de l'aspartam, des polyols sucres caloriques et une augmentation du pourcentage des graisses.

Ces produits sont-ils valables pour un diabétique ?

En réalité, **seuls les produits ne contenant pas de glucides peuvent être intéressants** : les boissons « light », les laitages à l'aspartam. En revanche, ni la confiture « sans sucre » ni le chocolat « light », ni les chewin-gums « sans sucre » ne sont réellement intéressants.

Il faut rester prudent, lire les étiquettes jusqu'au bout et apprendre à reconnaître les différents glucides qui se cachent derrière les aliments « sans sucre ».

- **Exemples de « régimes » diabétiques**
  - Apports correspondant à 2 000 calories par jour environ

    Matin

    – café **ou** thé, **sans sucre**
    – lait ½ écrémé
    – 1 petit pain **ou** 4 biscottes
    – 1 coupelle de margarine

    Midi

    – Crudités + vinaigrette
    – viande **ou** équivalent
    – légumes verts + 150 g féculents
    – fromage **ou** laitage, **sans sucre**
    – 1 fruit
    – 50 g de pain **ou** 4 biscottes
    – 1 coupelle de margarine

    Soir

    – bouillon **ou** salade verte + vinaigrette
    – viande **ou** équivalent
    – légumes verts + 150 g féculents
    – fromage **ou** laitage, **sans sucre**
    – 1 fruit
    – 50 g de pain **ou** 4 biscottes
    – 1 coupelle de margarine
  - Apports correspondant à 1 500 calories par jour environ

    Matin

    – café **ou** thé, **sans sucre**
    – lait ½ écrémé
    – 1 petit pain **ou** 4 biscottes
    – 1 coupelle de margarine

    Midi

    – Crudités + vinaigrette
    – viande **ou** équivalent
    – légumes verts
    – fromage **ou** laitage, **sans sucre**
    – 1 fruit
    – 50 g de pain **ou** 4 biscottes **ou** 150 g féculents

    16 heures

    Le fruit ou le laitage du déjeuner peuvenet être reportés comme collation de 16 heures.

    Soir

    – bouillon **ou** salade verte + vinaigrette
    – viande **ou** équivalent
    – légumes verts
    – fromage **ou** laitage, **sans sucre**

– 1 fruit
– 50 g de pain **ou** 4 biscottes **ou** 150 g féculents

- La restauration rapide

Moins de 300 calories	1 salade + sauce (jardin, crevettes, thon, etc.)
	1 sundae
300 à 400 calories	1 croque-monsieur
	1 hot-dog
	1 hamburger
	1 cheese burger
	6 chicken nuggets
	1 quiche
	1 mini-pizza
	1 croissant au jambon
	1 frite « moyenne »
	1 milk-shake
400 à 500 calories	1 « Big Mac »
	1 sandwich (charcuterie, fromage)

Pour en savoir plus

Golay A. et al. Behavioural and cognitive approach to obese persons. Diabetes Metab 2001 ; 27 : 71-7.
Lebarzic M., Pouillon M. La meilleure façon de manger. Éd. Odile Jacob, Paris 1998.

8 Exercice physique et diabète non insulinodépendant

› **L'exercice physique est aussi important pour le traitement du diabète non insulinodépendant que l'équilibre alimentaire.**
› **L'exercice physique, ce n'est pas seulement le sport ! C'est aussi l'activité quotidienne (marche à pied, montée des escaliers, natation, vélo, jardinage, promenade du chien…), mais pour être efficace l'exercice physique doit être suffisamment prolongé et quasi quotidien. Il s'agit d'un changement de mode de vie.**

L'importance de l'activité physique est théoriquement reconnue dans le traitement du diabète non insulinodépendant, mais pratiquement elle reste encore globalement sous-estimée. Les traités de diabétologie, les brochures et les revues pour diabétiques insistent surtout sur la pratique sportive du diabétique insulinodépendant, y compris la compétition de haut niveau. Mais, on continue à penser et à écrire que le traitement du diabète non insulinodépendant repose sur la diététique et les hypoglycémiants oraux en oubliant la place de l'activité physique.

L'affirmation de l'importance de l'activité physique ne relève pas d'un acte de foi ou d'un simple effet de mode. Elle a une triple justification : physiopathologique, épidémiologique et clinique.

Arguments physiopathologiques

Le tissu musculaire est quantitativement le tissu le plus important pour le métabolisme du glucose. En effet, les muscles oxydent et stockent environ 70% des glucides ingérés.

Les sources énergétiques du muscle

Si le muscle se contracte grâce à la réaction : ATP (ADP → P + énergie), les réserves d'ATP ne permettent que quelques contractions (pendant environ 8 secondes), il faut donc une synthèse d'ATP qui se fera à partir de trois voies :

- **La voie anaérobie alactique** entre en jeu dès les premières secondes de la contraction musculaire :

  créatine phosphate + ADP → ATP + créatine.

  Ces réactions, qui ne font pas intervenir l'oxygène et ne produisent pas d'acide lactique, ne peuvent durer plus de 20 secondes ;

- La voie anaérobie lactique

  acide pyruvique + NADH2 → acide lactique + NAD

  L'énergie provient de la combustion du glycogène intramusculaire en l'absence d'apport d'oxygène. La durée jusqu'à épuisement atteint 2 à 4 minutes. Elle se traduit par la production d'acide lactique et d'acide pyruvique, entraînant une acidification du muscle. Le rendement est faible, puisque 6 atomes de carbone de glucose dégradé libèrent 3 ATP seulement ;
- La voie aérobie comprend :
  - **la glycolyse aérobie**. Cette voie dégrade le glucose en présence d'oxygène en libérant 38 ATP. La réserve de glycogène de l'organisme est d'environ 500 g pour un sportif en bonne condition physique ;
  - **la ß-oxydation des acides gras**. Les acides gras libres posssédant 6 atomes de carbone permettent la synthèse de 45 ATP. Les réserves en acides gras étant importantes et le glucose étant préférentiellement utilisé par le cerveau, les lipides jouent un rôle primordial dans l'énergie musculaire. Leur utilisation commence en principe dès la fin de la première heure d'activité (vélo, par exemple). Pour une course cycliste de plus de trois heures, l'apport des lipides peut représenter 70 % de l'énergie dépensée*.

*D'après Cyclisme et alimentation. Cahiers de nutrition diététique 1994 ; 29 : 368–71.

Le tissu musculaire est le siège d'une compétition de substrats énergétiques entre acides gras libres et glucose, qui se fait physiologiquement au détriment du glucose. Ce déséquilibre compétitif est en fait corrigé au cours de l'exercice physique où le glucose devient un carburant indispensable. Ce transfert vers la consommation privilégiée de glucose se fait grâce à l'activation d'une enzyme, l'AMP kinase, véritable régulateur énergétique musculaire. En effet, lorsque le rapport AMP/ATP s'élève, témoignant du déficit énergétique, l'AMP kinase est activée, entraînant une translocation et une activation des protéines GLUT IV assurant le transport intra-cellulaire du glucose. L'AMP kinase active l'ensemble des voies cataboliques (glycogénolyse, oxydation du glucose et des acides gras producteurs d'énergie) au détriment des voies anaboliques afin de restaurer le rapport ATP/AMP.

L'insulinorésistance des tissus cibles de l'insuline, comme nous l'avons vu, joue un rôle essentiel dans la physiopathologie du diabète non insulinodépendant. Mais cette insulinorésistance est hiérarchisée. Elle prédomine au niveau du tissu musculaire, alors que la lipoprotéine lipase adipocytaire et la lipogenèse restent relativement sensibles à l'insuline. C'est pourquoi l'insulinothérapie ne saurait être le traitement idéal du diabète non insulinodépendant. En effet, si l'insuline augmente le transport intramusculaire du glucose, elle facilite en même temps la prise de poids. Il est injuste de soupçonner, voire d'accuser, le diabétique insulinonécessitant qui prend 4 kg depuis la mise à l'insuline, de manquements à la discipline diététique…

À vrai dire, **le médicament idéal du DNID devrait** avoir les mêmes effets que l'insuline sur le tissu musculaire, en particulier sur le transport du glucose,

et avoir des effets opposés à ceux de l'insuline sur le tissu adipeux. **C'est le cas de l'exercice musculaire** et des activateurs de l'AMP kinase, qui font l'objet d'une intense recherche pharmacologique. En effet, l'augmentation des besoins en ATP de la cellule musculaire, entraîne une glycogénolyse musculaire, puis une activation et une translocation des transporteurs du glucose dits GLUT IV exactement comme le fait l'insuline (*voir* figure 8.1 p 56). En réalité, l'exercice musculaire par le biais de l'activation de l'AMP kinase, mobilise un pool de transporteurs GLUT IV non insulinodépendants distincts du pool mobilisé par la voie de signalisation de l'insuline. À l'inverse, l'augmentation des hormones de contre-régulation glycémique et la diminution de l'insulinosécrétion due notamment à la réponse adrénergique, sont responsables d'un accroissement de la lipolyse fournissant des acides gras libres, substrats énergétiques devenant indispensables lors de la prolongation de l'effort.

- **Les protéines GLUT IV** se trouvent réparties d'une part au niveau des membranes plasmiques, d'autre part dans le cytoplasme au niveau des membranes de microsomes de faible densité.
- **L'insuline a une double action** sur ces protéines GLUT IV :
  - à court terme, elle provoque une translocation des protéines du pool intracellulaire vers la membrane plasmique et active les protéines au niveau de cette membrane. Il s'agit d'un processus rapide, requérant de l'énergie ;
  - à plus long terme, l'insuline régule la quantité de protéines de transport GLUT IV en induisant leur synthèse nucléique.

L'activité physique, par l'intermédiaire de l'activation de l'AMP kinase, provoque également une translocation des protéines GLUT IV d'un pool distinct de celui mobilisé par l'insuline. Ainsi, on peut dire que l'exercice physique a, au niveau du tissu musculaire, **un effet « insuline like »** (fig. 8.1).

L'augmentation du transport intramusculaire du glucose persiste 12 à 24 heures après un effort suffisamment intense. En effet, la diminution du stock du glycogène musculaire, entraîne une activation de la glycogène synthase et une augmentation du transport intramusculaire du glucose, et ce jusqu'à réplétion des stocks glycogéniques.

L'augmentation de la sensibilité à l'insuline secondaire à l'activité physique peut également être due :

- à une augmentation du débit sanguin musculaire et, chez les sujets entraînés, à une augmentation de la densité des capillaires musculaires ;
- à une augmentation de la masse musculaire elle-même et en particulier du pourcentage de fibres musculaires, au métabolisme gluco-oxydatif, insulinosensibles. Les activités physiques d'endurance favorisent en effet le développement des fibres musculaires de type I.

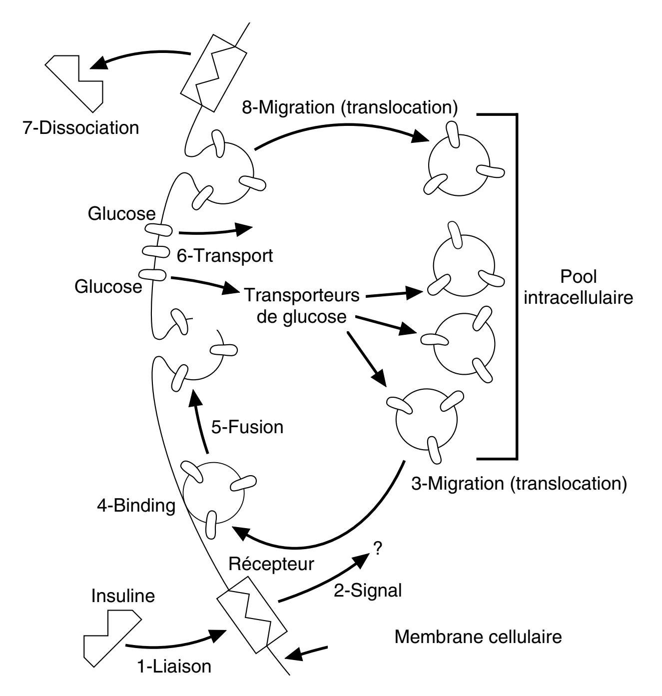


Figure 8.1
Action de l'insuline sur le transport du glucose.

Arguments épidémiologiques

Les arguments épidémiologiques sont de trois ordres :

- Dans l'ensemble des populations du globe, **le diabète non insulinodépendant est deux fois plus fréquent dans les populations urbaines sédentaires** que dans les populations rurales actives et ce quelle que soit la prévalence du diabète, variable d'une population à l'autre.
- **Chez les migrants,** l'urbanisation, la sédentarisation et la modification des habitudes alimentaires avec accroissement de la consommation de graisses saturées va de pair avec une **augmentation importante de la prévalence du diabète non insulinodépendant et des maladies cardiovasculaires,** y compris dans les populations ayant originellement une prévalence faible telles que les populations japonaises.
- **Il est possible de prévenir ou de retarder l'apparition du diabète non insulinodépendant chez les personnes à risque,** c'est-à-dire chez les personnes présentant un syndrome métabolique d'insulinorésistance sans diabète, **grâce à un programme d'activité physique structuré et prolongé.**

Arguments cliniques

Les motifs cliniques sont au nombre de quatre.

- **L'activité physique a une action hypoglycémiante nette** et donc évaluable par le malade lui-même grâce à la mesure de la glycémie capillaire au bout du doigt avant effort et 1 à 2 heures après effort, pour un effort soutenu d'au moins 30 minutes.
- **La prescription de l'activité physique permet de** « rompre » **avec l'obsession calorique** en orientant le malade vers une prise en charge plus globale de la santé. Mais cela suppose une réappropriation du corps obèse et/ou vieilli, souvent rejeté par le malade.
- **L'activité physique a un effet psychologique bénéfique.** Elle peut être le moyen de retrouver un plaisir corporel oublié ou négligé. Elle peut être l'occasion de sortir d'un processus d'isolement et de résignation grâce au développement d'activités collectives plus ou moins ludiques. Globalement, l'activité physique a un effet anti-dépresseur.
- **Les activités d'endurance** ont de plus une action bénéfique sur l'ensemble des paramètres du syndrome d'insulinorésistance, en particulier ses conséquences cardiovasculaires (hypertension artérielle) et métaboliques (abaissement des triglycérides et augmentation du HDL2-cholestérol) et ce indépendamment de l'effet sur l'index de masse corporelle, la masse grasse et la répartition des graisses (viscérale versus sous-cutanée).

Apprendre à prescrire l'activité physique

Prescrire l'activité physique impose de respecter un certain nombre de règles.

- **Expliquer** au malade son importance, suppose d'en **être soi-même convaincu**.
- **Pour être efficace**, l'activité physique doit être suffisante et régulière avec au moins 30 minutes d'activité comportant une suée ou deux heures de marche, si ce n'est tous les jours du moins cinq jours par semaine. L'augmentation de l'activité physique quotidienne visant à remplacer l'utilisation de la voiture par la marche à pied ou l'usage des ascenseurs par la montée des escaliers, n'est qu'un pis-aller « toujours bon à prendre », mais rarement très efficace.

Les durées recommandées de l'effort

- pour le jogging = 30 minutes
- pour le vélo = 1 heure
- pour la marche = 2 heures

au moins 5 jours par semaine

- **Pour favoriser l'adoption d'un nouveau comportement**, il faut soupeser avec le malade le pour et le contre du changement et proposer de débuter progressivement (par exemple par 10 minutes de vélo d'appartement quotidiennes) ou l'équivalent d'une station de métro à pieds. L'important est que

l'effort soit fait quotidiennement, si possible à la même heure. En effet, la ritualisation favorise l'adoption du nouveau comportement en le transformant en habitude.

- **Pour être durable**, l'activité doit être adaptée aux goûts et aux possibilités du malade : sports collectifs, jardinage, gymnastique en groupe ou solitaire, golf, randonnées, voire vélo d'appartement. Chez les personnes âgées ou ayant une surcharge pondérale importante, la prescription initiale de trois séances de kinésithérapie hebdomadaires pendant quelques mois peut initier la pratique de l'activité physique. Il importe de bien expliquer au malade que la prolongation d'une activité physique ne dépend pas seulement d'un effort de volonté, mais du plaisir et du bien-être qu'il pourra en retirer. La majorité des vélos d'appartement, pris en horreur par leurs usagers, terminent ainsi leur carrière sur le balcon ou dans le garage… Il faudrait pouvoir adopter le slogan : **« traitez votre diabète en vous faisant plaisir ! »**.
- Lorsque le diabétique non insulinodépendant a plus de 50 ans ou lorsqu'il est fumeur, ou encore s'il a une hypertension artérielle ou une hérédité cardiovasculaire, il convient de demander **une épreuve d'effort, pour rechercher une ischémie myocardique silencieuse** avant la reprise d'une activité physique soutenue.
- **Privilégier les sports d'endurance** plutôt que les sports de résistance comportant une activité physique violente anaérobie. *Dans tous les cas, la reprise d'une activité physique doit se faire progressivement.*
- L'activité elle-même doit être précédée d'une phase d'**échauffement** de 5 à 10 minutes et doit se terminer par une phase de **récupération** avec relâchement progressif de l'effort pendant 5 à 10 minutes.
- **Adapter le traitement hypoglycémiant pour éviter le risque hypoglycémique**. On sait que les *sulfamides hypoglycémiants* sont surtout responsables d'hypoglycémie en fin d'après-midi. Un jogging ou un match de tennis à 17 heures peut être l'occasion d'une hypoglycémie, même si la glycémie matinale était autour de 1,80 g/L ou 2 g/L.

Bilan à réaliser avant de conseiller une pratique sportive

L' hypertension artérielle contre-indique les activités intenses à dominance anaérobie. Par contre, une activité physique régulière prolongée, d'intensité modérée, améliore les chiffres de pression artérielle.

L'**ECG doit être systématique, mais** chez les personnes de plus de 50 ans présentant un tabagisme ou ayant deux facteurs de risque associés au diabète, il convient de demander un **ECG d'effort** à la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse.

L' examen du fond d'œil doit être systématique. En effet, une rétinopathie proliférante est une contre-indication temporaire aux activités physiques violentes responsables de poussées hypertensives susceptibles de déclencher une hémorragie rétinienne.

En général, **les sports dangereux ou comportant des efforts brefs et intenses sont déconseillés** chez le diabétique non insulinodépendant ayant passé la quarantaine.

Un des points essentiels du bilan est l'examen des pieds à la recherche d'une artérite ou d'une neuropathie qui nécessiterait des précautions particulières (*voir* p. 214).
De toute façon, l'activité physique suppose **des soins d'hygiène rigoureux** pour éviter macération et mycoses, le traitement des cors et des durillons (*voir* p. 230) et l'achat de **chaussures confortables** n'ayant pas de coutures intérieures saillantes susceptibles de blesser lors du frottement à la marche, avec toujours le **port de chaussettes suffisamment épaisses et douces** protégeant le pied lors de l'effort et des gelures en montagne.

Quelle activité recommander ?

L'activité physique doit être modérée, c'est-à-dire à 50 % de la puissance maximale aérobie. Un moyen simple pour le patient est de se fixer sur sa fréquence cardiaque. La fréquence cardiaque maximale recherchée ne doit pas dépasser 80 % de la fréquence théorique maximale estimée en retranchant de 220 l'âge du sujet (par exemple : pour un sujet de 50 ans, la fréquence théorique maximale est de 170/min et la fréquence visée doit rester inférieure à 140/min.
À ce niveau d'intensité, il doit être possible de continuer à parler en cours d'exercice.

- **Prescrire l'activité physique sur une ordonnance particulière**, remise au malade en plus de l'ordonnance destinée au pharmacien. Sur cette ordonnance d'activité physique, figureront : la nature de l'activité, son intensité, sa fréquence, sa durée, les précautions éventuelles à prendre. C'est hélas rarement fait !
- Le diabétique non insulinodépendant a tout intérêt **à tenir un carnet d'autosurveillance** dans lequel il fera figurer non seulement ses *contrôles glycémiques* dont la fréquence est déterminée de façon contractuelle avec le médecin, mais aussi d'éventuels écarts alimentaires (en plus ou en moins) et surtout l'*importance chiffrée de l'activité physique quotidienne*. C'est ainsi qu'à chaque consultation, le diabétique pourra discuter avec son médecin de l'adaptation du traitement en fonction des résultats des glycémies, de l'HbA1c et du bilan lipidique. Le diabétique non insulinodépendant a tout intérêt à tenir un carnet … de l'HbA1c et du bilan lipidique. C'est du moins l'idéal du patient « contrôlant », mais pas vraiment celui de l'épicurien ou de l'altruiste.

Pour en savoir plus

Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Gautier J.F. Mauvais-Jarvis F. ; Sobngwi E., L'activité physique : de la théorie à la pratique, chap. 11, 374-58.

Tuo Milehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1343-50.

Yamanouchi K, Ozawa N, Shinozaki T, et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful mean for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. Diabetes Care 1995 ; 18 : 775-8.

9 L'hyperglycémie post-prandiale est-elle un facteur de risque cardiovasculaire indépendant ?

› **L'importance de la prise en compte de la glycémie post-prandiale dans le traitement des patients diabétiques de type 2 continue à faire débat. Il peut donc être utile de chercher à inventorier ce qui fait accord et ce qui reste controversé.**

Les points d'accord

L'importance du contrôle de la glycémie post-prandiale au cours de la grossesse pour réduire le taux de macrosomie fœtale est bien établie. L'hyperglycémie maternelle provoque l'hyperinsulinisme fœtal, véritable facteur de risque de la macrosomie, et la correction de la glycémie post-prandiale réduit la macrosomie (voir chapitre grossesse et diabète). Soulignons que l'étude randomisée de O. Langer, réalisée chez 400 femmes présentant un diabète gestationnel, a montré que le Glibenclamide (Daonil®) permettait d'obtenir des résultats identiques à ceux d'une insulinothérapie intensive sans différence entre les valeurs des glycémies post-prandiales (1,13 g/L vs 1,12 g/L) et entre les taux de macrosomie (12 % vs 13 %).

L'importance de l'hyperglycémie post prandiale dans l'élévation de l'HbA1c n'est plus controversée. Les équations de Louis Monnier en permettent un calcul théorique. L'hyperglycémie post-prandiale est théoriquement responsable de 0,5 à 1 point d'élévation de l'HbA1c et ce, quel que soit le niveau de l'HbA1c. Au contraire, la part relative de l'hyperglycémie préprandiale dans l'augmentation de l'HbA1c augmente parallèlement au taux d'HbA1c, avec un gain d'environ 0,5 point lorsque l'HbA1c est à 7,5, d'un point lorsqu'elle est à 8, de deux points lorsqu'elle est à 9, de trois points lorsqu'elle est à 10. En théorie donc, la correction des glycémies préprandiales devrait permettre de ramener l'HbA1c près de 7 %. Ceci dit, la réalité est plus complexe pour plusieurs raisons :

- lorsque le diabète est franchement déséquilibré avec une HbA1c supérieure à 8, voire 9 %, la séparation du nycthémère en phase post-prandiale, post-absorptive et de jeûne n'est plus pertinente. La flexibilité métabolique s'émousse. Les glycémies préprandiales deviennent des post-prandiales tardives. En abaissant les glycémies post-prandiales, on améliore automatiquement les glycémies préprandiales ;
- à l'inverse, l'hyperglycémie chronique est responsable d'une glucotoxicité partiellement réversible, si bien que l'amélioration des glycémies préprandiales

peut s'accompagner d'une amélioration de l'insulinosécrétion prandiale, entraînant une diminution du pic glycémique post-prandial, ou plus précisément du delta glycémique (différence entre la glycémie post-prandiale et la glycémie préprandiale) ;

- enfin, et peut-être surtout, les différents traitements hypoglycémiants agissent le plus souvent à la fois sur les glycémies préprandiales et sur les glycémies post-prandiales, même si les différentes molécules ont des actions préférentielles. Ainsi, l'acarbose réduit surtout l'hyperglycémie post-prandiale, mais améliore également la glycémie à jeun, si bien que le gain d'HbA1c de 0,5 point pour une HbA1c voisine de 7 %, peut être d'un point pour une l'HbA1c autour de 9 %. Les glitazones, la Metformine, les sulfamides hypoglycémiants, agissent sur les glycémies à jeun, mais aussi sur les glycémies post-prandiales. L'analogie parfois faite entre les sulfamides hypoglycémiants et les insulines retards, les glinides étant censés jouer le rôle d'insuline rapide, n'est pas pertinente.

Conclusion : on peut retenir la recommandation pragmatique de l'Association américaine du diabète (ADA) (Diabetes Care, janvier 2007) : commencer par fixer un objectif individuel d'HbA1c le plus près possible de la normale, en tout cas inférieur à 7 %. Ne se préoccuper de la glycémie post-prandiale que chez les patients ayant une HbA1c supérieure à l'objectif, alors que les glycémies préprandiales sont dans l'objectif (entre 0,80 et 1,20 g/L). En cas de discordance entre l'HbA1c et les glycémies préprandiales, l'ADA recommande donc de vérifier les glycémies post-prandiales 1 à 2 heures après le début du repas, avec pour objectif de ramener les glycémies post-prandiales au dessous de 1,80 g/L. Le texte des recommandations de l'ADA ajoute : « cependant, il doit être noté que les effets du contrôle des glycémies post-prandiales sur le développement de la micro- et de la macroangiopathie, n'ont pas été étudiés ».

Les points de désaccord

La responsabilité de l'hyperglycémie post-prandiale dans la survenue de la micro- et de la macroangiopathie, indépendamment de l'HbA1c, reste en effet controversée.

Plusieurs études épidémiologiques importantes montrent de façon concordante une corrélation entre la survenue des événements cardiovasculaires et le taux de la glycémie post-prandiale chez les **patients intolérants au glucose**. Cette corrélation apparaît indépendante des autres facteurs de risques cardiovasculaires et elle efface en général la corrélation avec la glycémie à jeun. La glycémie post-prandiale est donc, de façon peu discutable, un marqueur de risque cardiovasculaire **dans cette population non diabétique**.

Qu'en est-il chez les diabétiques de type 2 ?

On ne dispose que de trois études, deux études ayant un résultat positif, mais une méthodologie très critiquable, et une étude de méthodologie satisfaisante ayant un résultat clairement négatif (HEART 2 D), mais non encore publiée à ce jour. Dans cette étude de prévention secondaire, 1 116 patients diabétiques de type 2 ayant fait récemment un infarctus du myocarde ont été randomisés entre

2 groupes de traitement : un traitement par insuline retard (basale) et un traitement par analogue rapide d'insuline avant chaque repas. Les deux groupes étaient en tous points semblables. L'HbA1c dans les deux groupes, a été ramenée à 7 %. Les deux groupes ne différaient que par le profil glycémique nycthéméral, avec des pics post-prandiaux dans le groupe « insuline basale » et un tracé pratiquement plat sans pics dans le groupe « analogue rapide ». Malgré cette distinction, il n'y eut aucune différence de morbimortalité cardiovasculaire entre les deux groupes, avec un risque relatif de 0,98.

Chez le diabétique insulinodépendant, où la variabilité glycémique est extrême, l'analyse des profils glycémiques nycthéméraux en sept points réalisés tout au long de l'étude DCCT, n'a pas montré de différence entre le groupe bien équilibré (HbA1c à 7,2 %) et le groupe mal équilibré (HbA1c à 9 %), susceptible d'expliquer une différence du taux de survenue de complication de micro- et de macroangiopathie. Le message du DCCT pour les diabétiques insulinodépendants est clair et univoque : abaisser l'HbA1c !

En conclusion, la glycémie post-prandiale est un marqueur de risque cardiovasculaire indépendant peu discutable chez les patients prédiabétiques, possible mais discutable chez les patients diabétiques de type 2, ce n'est pas un marqueur de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1.

Il convient ici d'insister sur la différence entre un marqueur de risque et un facteur de risque. Pour qu'un marqueur de risque accède au statut de facteur de risque, il faut qu'il remplisse deux conditions :

- il faut qu'il y ait une corrélation entre le marqueur étudié et la survenue des événements. Mais corrélation ne veut pas dire causalité. On peut très bien imaginer que la glycémie post-prandiale soit un simple marqueur d'insulinorésistance ou d'hyperlipémie post-prandiale, qui seraient eux les vrais facteurs de risque. Ceci expliquerait d'ailleurs que la glycémie post-prandiale puisse être un marqueur de risque chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2, mais pas chez ceux présentant un diabète de type 1. Ceci expliquerait également que le stress oxydant provoqué par l'hyperglycémie post-prandiale puisse être prévenu, non seulement par le traitement hypoglycémiant, mais aussi par les statines ou les sartans ;
- enfin, et surtout, il est indispensable que des études d'intervention démontrent sans ambiguïté et de façon concordante, que la correction dudit marqueur entraîne une diminution des événements, indépendamment des modifications des autres facteurs de risque cardiovasculaires connus. Les critères intermédiaires ne peuvent ici servir de marqueurs de substitution. L'HbA1c peut être considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue de la rétinopathie, dans la mesure où une relation étroite et quantitativement identique (1 point = 30 %) a été retrouvée dans plusieurs études épidémiologiques et interventionnelles et ce, quel que soit le type de diabète et quelle que soit la population du globe. Il ne saurait en être de même pour la macroangiopathie. L'épaisseur média-intima, quel que soit son intérêt, ne peut être un critère de substitution suffisant pour permettre à un marqueur de risque d'accéder au statut de facteur de risque cardiovasculaire. Il faut des études de morbi-mortalité. Or, à ce jour, nous ne disposons que de deux études. L'une, DCCT, pour le diabétique de type 1, et l'autre, HEART 2D,

pour le diabétique de type 2. Toutes les deux sont clairement négatives. La seule étude positive, STOP NIDDM, concerne les prédiabétiques. Or, cette étude a des limites importantes :

- l'évaluation du risque cardiovasculaire n'était pas le critère principal de l'étude mais seulement un critère secondaire;
- le nombre d'événements a été particulièrement faible : un infarctus dans le groupe acarbose versus douze dans le groupe placebo, 1 décès dans le groupe acarbose versus 2 dans le groupe placebo;
- des critiques méthodologiques ont été apportées à cette étude.

En conclusion, vu l'importance théorique et pratique du sujet et vu le nombre de firmes qui tirent argument du bénéfice cardiovasculaire du contrôle de la glycémie post-prandiale pour faire la promotion de leur produit, il apparaît indispensable qu'une grande étude de morbi-mortalité, évaluant l'effet du contrôle de la glycémie post-prandiale, soit réalisée. En attendant, on ne peut que reprendre la conclusion prudente du groupe d'experts publiée en 2004 dans Diabetic Medicine : « il n'y a pas de données directes en faveur de l'hypothèse d'une responsabilité indépendante de l'hyperglycémie post-prandiale dans le développement des complications micro- et macrovasculaires du diabète ».

Pour en savoir plus

Langer O., Conway D.L., Berkus M.D., Xenakis E.M.J., Gonzalez O. A comparison of Glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 2000 ; 343 : 1134-1138.

Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care, 2003 : 26 : 881 – 885

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2007. Diabetes Care 2007 ; 30 : S4-S41.

Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M. for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. JAMA 2003 ; 290 : 486-494.

Heine R.J., Balkau B., Ceriello A., Del Prato S., Horton E.S., Taskinen M.R. What does postprandial hyperglycaemia mean ? Diabet. Med. 2004 ; 21 : 208-213.

10 Les médicaments hypoglycémiants

› Nous disposons de huit familles de médicaments :
- la metformine, qui diminue la production hépatique de glucose ;
- les sulfamides hypoglycémiants, qui stimulent l'insulinosécrétion ;
- les inhibiteurs des αglucosidases, qui ralentissent l'absorption des amidons ;
- les glinides, qui agissent comme les sulfamides hypoglycémiants mais ont une durée d'action plus courte ;
- les glitazones, qui augmentent la sensibilité musculaire et hépatique à l'insuline ;
- les gliptines (inhibiteurs de la DPP IV) qui augmentent le taux de GLP1 (Glucagon Like Peptide 1) en bloquant sa dégradation ;
- les agonistes du GLP 1, qui potentialisent l'insulinosécrétion provoquée par l'hyperglycémie et freinent la sécrétion de glucagon ;
- l'insuline, qui freine la production hépatique du glucose, inhibe la lipolyse.
- le Rimonabant, antagoniste des récepteurs endocanabinoïdes de type 1, qui agit essentiellement par la réduction pondérale induite par son effet anorexigène, a été suspendu par l'Agence européenne des médicaments (EMEA).

› Les stratégies d'association n'ont pas encore été complètement évaluées. Néanmoins, les messages essentiels sont les suivants :
- traiter tôt en commençant par la metformine associée aux mesures hygiéno-diététiques ;
- puis passer à une bithérapie dès que l'HbA1c reste supérieure à 6,5 % malgré l'intensification des mesures hygiéno-diététiques. La plus classique et la moins chère des bithérapies est l'association metformine–sulfamide hypoglycémiant ;
- puis passer à une trithérapie si l'HbA1c reste supérieure à 7 % malgré l'intensification des mesures hygiéno-diététiques et une bithérapie bien conduite. C'est essentiellement à ce stade que doit se situer la prescription des nouvelles molécules, qui ont chacune avantages et inconvénients ;
- ne pas retarder l'heure de l' insulinothérapie lorsqu'une bi- ou une trithérapie maximale est inefficace ;

- **proposer la pratique de l'autocontrôle glycémique, particulièrement justifiée lors de la prescription d'un hypoglycémiant ou d'une glinide, et indispensable lors du recours à l'insuline.**

Les hypoglycémiants sont le troisième volet du traitement du diabète non insulinodépendant, après la diététique et l'activité physique.

Il existe actuellement huit familles d'hypoglycémiants : les sulfamides hypoglycémiants, les biguanides, les inhibiteurs des α-glucosidases, les glinides, les glitazones, les inhibiteurs du DPP IV (gliptines), les agonistes du GLP1 et l'insuline (le Rimonabant a été suspendu).

Les sulfamides hypoglycémiants

(*Voir* Tableau 10.1)

Tableau 10.1
Les sulfamides hypoglycémiants

	Nom de spécialité	Dénomination commune	Durée d'action	Posologie
Sulfamides de 1ère génération	Glucidoral	carbutamide	plusieurs jours	1–3 cp/j (cp à 500 mg)
	Daonil faible 1,25 mg	glibenclamide	≥ 24 h	1–3 cp/j (cp à 1,25 mg)
	Hémi-Daonil 2,5 mg	glibenclamide	≥ 24 h	1/2–3 cp/j (cp à 2,5 mg)
	Miglucan	glibenclamide	≥ 24 h	1/2–3 cp/j (cp à 2,5 mg)
	Daonil 5 mg	glibenclamide	≥ 24 h	1/2–3 cp/j (cp à 5 mg)
	Euglucan	glibenclamide	≥ 24 h	1/2–3 cp/j (cp à 5 mg)
Sulfamides hypoglycémiants de 2e génération	Glutril	glibornuride	≥ 24 h	1–3 cp/j (cp à 25 mg)
	Diamicron	gliclazide	≥ 24 h	1–3 cp/j (cp à 80 mg)
	Diamicron LM 30*	gliclazide	≥ 24 h	1–4 cp/j
	Glibénèse	glipizide	< 24 h	1–3 cp/j (cp à 5 mg)
	Minidiab	glipizide	< 24 h	1–3 cp/j (cp à 5 mg)
	Ozidia LP**	glipizide	≥ 24 h (contre-indiqué après 65 ans)	5 et 10 mg 1–2 cp/j
	Amarel 1, 2, 3, 4 mg	glimépiride	≥ 24 h	1–6 mg/j

*Libération modifiée.
**Libération progressive.

Ils agissent en se liant à un récepteur spécifique présent sur la membrane de la cellule B pancréatique au voisinage du canal potassique ATP-dépendant dont ils provoquent la fermeture. Cette fermeture est à l'origine d'une modification de flux ioniques (potassique, puis calcique) et de modifications électriques à l'origine de l'excrétion de l'insuline. Physiologiquement, le canal potassique est sous la dépendance du rapport ATP/ADP intracellulaire (*voir* figure). C'est l'élévation de ce rapport par l'oxydation intramitochondriale du glucose lors de l'hyperglycémie qui déclenche la fermeture du canal (fig. 10.1)

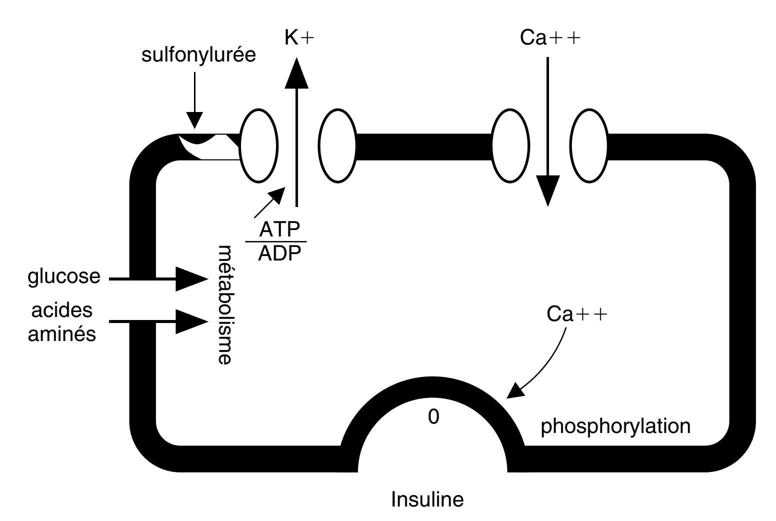


Figure 10.1
Interaction entre le récepteur des sulfamides hypoglycémiants et le canal potassique ATP-dépendant.

Le récepteur des sulfamides hypoglycémiants, qui a été cloné, est distinct du canal potassique lui-même. On ne connaît toujours pas la fonction de son ligand naturel « l'endosulfine ».

Quoi qu'il en soit, **les sulfamides hypoglycémiants agissent en stimulant l'insulinosécrétion**. S'ils améliorent l'insulinorésistance périphérique, hépatique et musculaire, ce n'est semble-t-il, qu'en corrigeant l'hyperglycémie chronique, responsable elle-même d'une insulinorésistance secondaire (phénomène de « glucotoxicité »). De fait, la plupart des études n'ont pas montré d'effet d'épargne insulinique des sulfamides hypoglycémiants lorsqu'ils sont associés à une insulinothérapie chez les diabétiques insulinodépendants insulinoprives, en particulier lorsque les besoins en insuline sont strictement quantifiés à l'aide d'un pancréas artificiel.

Le mode d'action des sulfamides hypoglycémiants rend compte de **deux effets secondaires néfastes** :

- **la prise de poids**, secondaire à la stimulation de l'insulinosécrétion. Elle est en général modeste, de 2 à 3 kg ;

- surtout le **risque hypoglycémique**. Il s'observe avec **tous les sulfamides hypoglycémiants sans exception**. Toutefois il est plus important avec les sulfamides de première génération à durée d'action particulièrement longue (Glucidoral), qui ne doivent plus être utilisés, et avec le Daonil, sulfamide hypoglycémiant le plus puissant et dont la demi-vie plasmatique relativement courte (5 heures) masque en réalité une durée d'action prolongée (sûrement plus de 24 heures).

Il n'y a donc aucun intérêt à associer à l'insulinothérapie des sulfamides hypoglycémiants chez des diabétiques insulinodépendants insulinoprives, c'est-à-dire n'ayant plus d'insulinosécrétion endogène susceptible d'être stimulée.

Hypoglycémies sévères provoquées par les sulfamides hypoglycémiants

- Incidence annuelle = 0,20 ‰.
- 75 % surviennent après 65 ans.
- 5 à 10 % de décès ; 5 à 10 % de séquelles cérébrales.

La plupart des sulfamides hypoglycémiants ont une durée d'action suffisamment prolongée pour permettre leur administration en une ou deux prises, ce qui évite la prise de midi souvent oubliée par les malades. On peut ainsi prescrire, avec une efficacité identique, 1 comprimé de Diamicron le matin et 2 comprimés le soir au lieu de 1 comprimé matin, midi et soir. Seul le Glibénèse semble être un sulfamide hypoglycémiant à durée d'action courte justifiant une prise fragmentée avant les repas. Le laboratoire Pfizer a commercialisé un glipizide à libération prolongée (Ozidia).

Des travaux sont nécessaires pour que les cliniciens disposent d'une évaluation réelle de la durée d'action de ces médicaments (pharmacodynamique) et non seulement des données portant sur leur demi-vie plasmatique (pharmacocinétique). De même, si on conseille habituellement de prendre les sulfamides hypoglycémiants avant les repas (à estomac vide), la recommandation d'une prise 30 minutes avant le repas, bien peu pratique, n'est pas réellement validée…

En revanche, un certain nombre de règles doivent impérativement être respectées pour limiter le risque hypoglycémique :

- **Avant de prescrire, évaluer** dans chaque cas le risque encouru par rapport au bénéfice escompté (*voir* chapitre 24, p 234).
- **Commencer par des posologies faibles**, en augmentant progressivement en fonction des résultats glycémiques obtenus eu égard aux objectifs fixés. On a ainsi intérêt à commencer par 1/2 cp d'Amarel 1 mg ou 1 Daonil faible 1,25 mg ou 1/2 cp de Gliclazide 80 mg.
- **Recommander la pratique de l'autosurveillance glycémique**, ne serait-ce qu'une fois par semaine, en sachant que les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiants surviennent plus fréquemment en fin d'après-midi. Un malade peut parfaitement avoir une glycémie à 2 g/L au réveil et une

glycémie à 0,50 g/L à 18 heures. L'hypoglycémie de fin d'après-midi est volontiers méconnue car elle peut se traduire par une simple fringale.

- **Conseiller au malade d'avoir toujours sur lui trois sucres à prendre immédiatement en cas de malaise**. Ce resucrage est certes en partie illusoire compte tenu de la durée d'action des sulfamides hypoglycémiants, mais ce conseil permet d'insister sur le risque hypoglycémique et de réaliser une éducation pratique en vérifiant à chaque consultation qu'il a bien sûr lui le sucre conseillé.
- **Recommander au malade de ne pas prendre de sulfamide hypoglycémiant s'il doit sauter un repas** ou s'il a une activité physique inhabituellement intense.
- **Ne pas hésiter à diminuer la posologie** des sulfamides hypoglycémiants dans les périodes d'activité quotidienne importante, par exemple chez les personnes développant une activité sportive quotidienne pendant les vacances.
- **Remettre au malade un double de son ordonnance qu'il doit avoir en permanence dans son portefeuille et qu'il doit montrer** à tout nouveau médecin consulté afin que celui-ci vérifie la compatibilité de sa prescription avec les médicaments antérieurement pris.

La liste des médicaments susceptibles de potentialiser l'action des sulfamides hypoglycémiants est particulièrement longue, mais en pratique on doit surtout retenir le miconazole (Daktarin®), le triméthoprime sulfaméthoxazole (Bactrim®), les fibrates (Lipanthyl®, Béfizal®, Lipur®…), le dextropropoxyphène (Antalvic®, Di-Antalvic®), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ainsi que tout médicament susceptible d'entraîner une insuffisance rénale aiguë diminuant l'élimination urinaire des sulfamides hypoglycémiants.

En réalité, le risque d'hypoglycémie est nettement majoré chez trois types de malades

- les personnes âgées
- les malades dénutris
- les insuffisants rénaux

Rappelons ici qu'indépendamment de la prise de sulfamides hypoglycémiants, un certain nombre de médicaments peuvent avoir une action hypoglycémiante sévère : le disopyramide (Rythmodan®), la cibenzoline (Cipralan®), la quinine…

Enfin, les sulfamides hypoglycémiants peuvent de façon exceptionnelle provoquer comme tout sulfamide :

- une **allergie**, en particulier cutanée (de l'urticaire au syndrome de Lyell) ;
- une **thrombopénie auto-immune ou une anémie hémolytique** ;
- une **agranulocytose** ;
- une **hépatite cytolytique**.

Quant à l'effet antabuse lors de la prise d'alcool, il s'observait essentiellement avec le Diabinèse®, de même que l'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH.

En dernière règle : **il ne sert à rien d'associer deux sulfamides hypoglycémiants ou un sulfamide hypoglycémiant et un glinide**. La posologie maximale est donc 3 comprimés de Daonil® 5 par jour. Prescrire 3 comprimés de Daonil® + 3 comprimés de Diamicron® n'augmente pas l'action hypoglycémiante mais peut majorer les effets toxiques. Il s'agit moins des effets secondaires classiques que de la possible inhibition des canaux potassiques cardiovasculaires qui n'est peut-être pas anodine, notamment sur un myocarde ischémique.

Faut-il privilégier les sulfamides hypoglycémiants ayant une sélectivité pour les canaux potassiques pancréatiques ? En effet, il existe des canaux potassiques vasculaires et myocardiques. L'ouverture des canaux potassiques myocardiques mitochondriaux est à l'origine du phénomène de pré-conditionnement ischémique qui permet au myocarde de se protéger d'une seconde ischémie lorsqu'il a été victime d'un premier épisode dans les heures précédentes. C'est ainsi que chez l'animal et chez l'homme non diabétique, on a montré que le glibenclamide (Daonil®) supprimait le phénomène de pré-conditionnement ischémique et aggravait l'ischémie secondaire, ce qui n'est le cas ni du glimépiride, ni du gliclazide. Néanmoins, aucune étude de morbi-mortalité n'a montré de différence entre les sulfamides hypoglycémiants. Cependant, il paraît raisonnable de ne pas prescrire de glibenclamide à un patient coronarien non stabilisé c'est-à-dire susceptible de bénéficier d'une angioplastie.

Les biguanides

Tableau 10.2
La metformine et ses dérivés

Nom de spécialité	Dénomination commune	Quantité de principe actif	Posologie
Stagid®	embonate de metformine	280 mg	3-6 comprimés/j
Glucophage 500®	metformine	500 mg	3-5 comprimés/j
Glucophage 850®	metformine	850 mg	1-3 comprimés/j
Glucophage 1 000®	metformine	1 000 mg	1-3 comprimés/j

Ils sont utilisés depuis les années 1950. Depuis le retrait de la phenformine (Insoral®) responsable d'acidose lactique, seule la metformine est aujourd'hui commercialisée en France avec 2 produits : le Glucophage® et le Stagid®. Le plus puissant est le Glucophage 1000® mais c'est aussi le moins bien toléré sur le plan digestif. L'admission du Glucophage® sur le marché américain a donné une nouvelle jeunesse à cette classe médicamenteuse.

Ce renouveau s'explique surtout par les progrès réalisés ces dernières années dans la compréhension de l'importance de l'insulinorésistance dans la pathogénie du diabète non insulinodépendant (*voir* chapitre 5 p. 19). En effet, contrairement aux sulfamides hypoglycémiants, les biguanides n'ont aucune action insulinosécrétrice mais ont **une action d'épargne insulinique et, in vivo, n'ont une action hypoglycémiante qu'en présence d'insuline**. Si *in vitro* ils agissent aussi bien sur la cellule adipeuse que sur la fibre musculaire et l'hépatocyte, *in vivo* leur action se situe essentiellement au niveau du foie et secondairement au niveau du tissu musculaire dont ils augmentent l'insulinosensibilité. Ils auraient de plus un discret effet anorexigène.

Leur **mécanisme d'action** reste toutefois obscur et une durée de quelques jours est nécessaire avant d'observer la plénitude de leur action. Ce délai peut s'expliquer soit par la nécessaire accumulation intracellulaire du médicament, soit par la mise en route de boucles d'autorégulation cellulaire. La metformine active l'AMP kinase (en particulier hépatique), elle interférerait également avec la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle active la glycogénolyse au niveau de la paroi intestinale, elle s'accompagne d'une augmentation du taux de lactates.

Les biguanides apparaissent donc actuellement comme le **médicament de première intention dans le traitement du diabète non insulinodépendant avec insulinorésistance**, que l'insulinorésistance soit secondaire à une obésité diffuse ou à une simple répartition androïde des graisses.

Leur inconvénient le plus fréquent est la **mauvaise tolérance digestive** (nausées, crampes épigastriques, inconfort abdominal, diarrhée motrice) que l'on peut minimiser par les règles de prescription suivantes :

- commencer par un seul comprimé par jour (500 mg) et augmenter progressivement la posologie ;
- conseiller au malade de prendre les comprimés pendant ou à la fin du repas.

Leur risque principal est l'acidose lactique. Il s'agit en fait d'un risque exceptionnel, mais d'une particulière gravité puisque l'acidose lactique est **mortelle une fois sur deux**.

L'acidose lactique est à redouter dans deux situations :

- d'une part lorsque le biguanide s'accumule en raison d'une insuffisance rénale, entraînant alors un blocage de la néoglucogenèse hépatique ;
- d'autre part lorsque la production de lactates est pathologiquement augmentée. Même si la réalité de ce risque est aujourd'hui discutée, les règles de sécurité doivent être maintenues.

Les biguanides sont contre indiqués en cas :

- **d'insuffisance rénale** : si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, réduire la posologie à un seul comprimé à 850 mg/j ; si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, arrêter complètement les biguanides ;
- d'insuffisance cardiaque décompensée ;
- d'ischémie coronarienne évolutive ;
- d'insuffisance respiratoire sévère ;
- d'infection suraiguë (septicémie ou bactériémie, méningite…) ;
- de gangrène ou d' ischémie critique des membres inférieurs ;
- d'accident vasculaire cérébral récent ;
- d'insuffisance hépatocellulaire patente.

En revanche, la metformine n'est pas contre-indiquée en cas de stéatose hépatique avec augmentation des transaminases à 1 fois 1/2 à 2 fois la normale. Elle n'est pas contre indiquée après infarctus du myocarde sans insuffisance cardiaque. Rappelons qu'au cours de l'étude UKPDS, qui a duré plus de 10 ans, il n'y a pas eu un seul cas d'acidose lactique. De même, à la suite de l'entrée de la metformine en 1993 sur le marché américain, une pharmacovigilance précise a été mise en place. Elle n'a pas montré d'augmentation d'acidose lactique chez les diabétiques traités par metformine, par rapport aux diabétiques ne recevant pas ce traitement.

Les biguanides doivent être arrêtés avant toute anesthésie générale, et avant et surtout deux jours après tout examen radiologique comportant une injection de produit iodé (urographie intraveineuse, angiographie, angioscanner, etc.). En effet, en cas d'insuffisance rénale aiguë provoquée par l'injection iodée, le biguanide pourrait, en s'accumulant, provoquer une acidose lactique (mais les biguanides ne sont pas par eux-mêmes néphrotoxiques). Les nouvelles recommandations européennes n'impliquent pas d'arrêter les biguanides 2 jours avant une anesthésie générale ou une radio avec injection d'iode. Il suffit de supprimer la prise précédente et de ne reprendre la metformine que 2 jours après, en s'assurant de l'absence d'insuffisance rénale. (Remarque : il n'y a pas lieu d'arrêter les biguanides avant une angiographie rétinienne à la fluorescéine).

La posologie maximale des biguanides est de 3 comprimés de Glucophage® 1 000 par jour.

Lorsqu'ils sont insuffisamment efficaces (HbA1c > 6,5 %), **les biguanides peuvent être secondairement associés aux sulfamides hypoglycémiants (ou aux glinides, ou aux glitazones)**.

De même, lorsque l'on est obligé de recourir à une insulinothérapie chez un diabétique non insulinodépendant, on a intérêt à chaque fois que cela est possible, à associer le Glucophage® 850 ou 1 000 en raison de son effet d'épargne insulinique limitant la prise de poids favorisée par l'insuline (*voir* chapitre 11 p. 83).

Les inhibiteurs des α-glucosidases

La troisième classe de médicaments est représentée par les inhibiteurs des α-glucosidases (acarbose [Glucor®], miglitol [Diastabol®]). Les glucides absorbés sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides (saccharose, lactose, maltose) puis par les α-glucosidases (maltase, lactase, saccharase ou invertase) en monosaccharides. En effet, seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale. Les inhibiteurs des α-glucosidases inhibent le dernier stade de la digestion des sucres. Ceux-ci ne pouvant être absorbés, continuent leur périple dans l'intestin et subissent la fermentation colique bactérienne en acides gras volatils ou sont éliminés dans les selles. Ce type de produit a donc pour objectif de **décapiter les hyperglycémies post-prandiales**. C'est pourquoi les inhibiteurs des α-glucosidases doivent être pris avec la première bouchée du repas.

L'inconvénient majeur est la stagnation et la fermentation des sucres non digérés dans l'intestin, responsables de **flatulences**, de **douleurs digestives**, de **diarrhée**, surtout en début de traitement. Il est donc recommandé de commencer par une posologie faible : 50 mg par jour, puis d'augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 50 mg trois fois par jour.

Ces médicaments visent en quelque sorte à transformer les glucides à index glycémique élevé en glucides à index glycémique bas. Pris seuls, ils n'entraînent pas d'hypoglycémie. Ils peuvent être associés aux sulfamides hypoglycémiants et/ou aux biguanides. En moyenne, ces médicaments permettent d'abaisser l'HbA1c de 0,5 point alors que le gain est de 1 à 1,5 point pour les patients traités par sulfamides hypoglycémiants ou par biguanides.

Les inhibiteurs des α-glucosidases ont une indication particulière lorsque l'hyperglycémie est essentiellement post-prandiale.

Tableau 10.3
Les inhibiteurs des α-glucosidases

Nom de spécialité	Dénomination commune	Posologie
Glucor 50® Glucor 100®	acarbose	3 cp/j
Diastabol® 50 mg 100 mg	miglitol	3 cp/j

À côté des trois classes médicamenteuses (biguanides, sulfamides, inhibiteurs des α-glucosidases), nous disposons désormais de deux nouvelles familles : les glinides et les glitazones.

Les glinides et les glitazones permettraient de diminuer l'hémoglobine A1c d'environ 1 point.

Les glinides

Les nouveaux insulinosécrétagogues : répaglinide (Novonorm®), natéglinide (Starlix®) agissent comme les sulfamides hypoglycémiants en fermant le canal potassique ATP-dépendant de la cellule B en se liant au même récepteur mais sur un site distinct. Cependant, ils auraient une puissance d'action un peu inférieure.

Tableau 10.4
Les glinides

Nom de spécialité	Dénomination commune	Durée d'action	Posologie
Novonorm® 0,5 ; 1 et 2 mg	répaglinide	environ 8 h	3 cp/j
Starlix® 60, 120, 180 mg	natéglinide	environ 6 h	3 cp/j

- **Leur différence essentielle** avec les sulfamides hypoglycémiants est d'ordre pharmacocinétique. L'absorption gastro-intestinale est rapide et presque complète, la demi-vie plasmatique est courte. Compte tenu de ces caractéristiques pharmacologiques, les glinides doivent être administrés avant chaque repas. Il s'agit de molécules contrôlant les excursions glycémiques post-prandiales avec un risque d'hypoglycémie à distance des repas plus faible que celui des sulfamides hypoglycémiants.
- **Leur intérêt essentiel** serait donc l'introduction précoce d'un traitement insulinosécréteur sans prendre le risque d'hypoglycémies. Leur inconvénient est la nécessité d'une prise à chaque repas, encore qu'en tout début du diabète il puisse être souhaitable de chercher à contrôler l'hyperglycémie post-prandiale qui suit le petit-déjeuner et le dîner, alors que la glycémie de 14 h reste inférieure à 1,40 g/L. En revanche, dans les phases plus avancées de la maladie, le bénéfice de ces nouveaux insulinosécréteurs par rapport aux sulfamides hypoglycémiants reste à démontrer. En tout cas, il n'y a pas lieu d'associer glinides et sulfamides en cas d'échec secondaire des sulfamides avec épuisement de l'effet insulinosécréteur ; à ce stade il n'y a pas de bénéfice des glinides.

Les glitazones

Les glitazones : pioglitazone (Actos®), rosiglitazone (Avandia®) agissent en se liant aux récepteurs nucléaires PPAR-γ présents surtout au niveau des adipocytes, mais aussi des muscles, du foie et de la cellule B. Ils augmentent l'insulinosensibilité musculaire et ont une action synergique avec la metformine dont l'action principale est la réduction de la production hépatique de glucose.

Tableau 10.5
Les glitazones

Nom de spécialité	Dénomination commune	Durée d'action	Posologie
Actos® 15, 30 et 45 mg	pioglitazone	environ 24 h	1 cp/j
Avandia® 4 à 8 mg	rosiglitazone	environ 24 h	1 cp/j

Si la troglitazone a été retirée en raison de sa toxicité hépatique, la pharmacovigilance a montré que la pioglitazone et la rosiglitazone n'ont pas de toxicité similaire.

Cependant, un certain nombre d'effets des glitazones suscitent des questions et appellent des études prospectives. Ainsi, les glitazones provoquent une différenciation adipocytaire et une augmentation de la masse adipeuse. Cette augmentation de la masse adipeuse s'accompagne d'une redistribution topographique des graisses avec une diminution de la graisse viscérale et de la stéatose hépatique au profit des graisses de topographie sous-cutanée. Cette action sur le tissu adipeux et le possible effet orexigène expliquerait la prise de poids, en particulier lors de l'association aux sulfamides ou à l'insuline.

Sur le plan du métabolisme lipidique, les glitazones augmentent le HDL-cholestérol, mais aussi le LDL-cholestérol. Le profil lipidique sous pioglitazone serait plus favorable que celui obtenu sous rosiglitazone. Toutefois, la rosiglitazone augmenterait les grosses LDL peu athérogènes au détriment des LDL petites et denses hautement athérogènes. De plus, elles diminuent l'hyperlipémie post-prandiale. Cependant, seuls comptent en la matière, le résultat des études de morbi-mortalité cardiovasculaire. Dans l'étude Pro-Active, réalisée chez des diabétiques de type 2 en prévention secondaire, la pioglitazone (Actos®) a montré un bénéfice cardiovasculaire modéré, avec moins de 16 % sur 3 ans d'un critère composite, associant décès toute cause, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral. L'étude RECORD (avec la rosiglitazone : Avandia®) concerne des diabétiques en prévention primaire. Elle est toujours en cours. Une analyse intermédiaire a montré des résultats rassurants, puisqu'en regroupant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, on dénombre 93 événements dans le groupe rosiglitazone contre 96 dans le groupe contrôle.

Enfin, les glitazones entraînent une rétention hydrosodée. Elles sont donc contre indiquées en cas d'insuffisance cardiaque, et l'association à l'insuline, qui favorise elle-même la rétention hydrosodée, est contre-indiquée pour la rosiglitazone. La survenue d'œdèmes des membres inférieurs chez environ 10 % des patients est due à cette rétention hydrosodée secondaire à une activation de la

réabsorption tubulaire distale du sodium, qui peut donc être traitée par les diurétiques du tubule distal (aldatone ou amiloride).

L'indication essentielle des glitazones semble donc être l'association en deuxième intention à la metformine ou en troisième intention à l'association metformine–sulfamide chez les patients diabétiques de type 2 ayant un syndrome d'insulinorésistance métabolique.

L'affaire des glitazones

Les glitazones sont la première classe thérapeutique vraiment nouvelle dans le traitement du diabète de type 2, à côté de la metformine et des sulfamides. L'intérêt de cette nouvelle classe s'expliquait d'abord et avant tout par son mécanisme d'action au cœur de la physiopathologie du diabète de type 2. Les glitazones provoquent en effet une redistribution des graisses, en augmentant la graisse sous cutanée et en diminuant la graisse viscérale, ainsi que les graisses stockées dans le foie et les fibres musculaires. De plus, les glitazones ont apporté pour la première fois une réponse, au moins partielle, au problème de l'évolution de la défaillance insulinosécrétoire au cours du diabète de type 2, qu'avait montré l'UKPDS.

L'étude ADOPT a apporté la confirmation indiscutable de la bêta protection par le rosiglitazone. Dans cette étude, on retrouvait une augmentation de l'HbA1c de 0,24 point par an sous Glibenclamide, exactement comme dans l'étude UKPDS, tandis que sous rosiglitazone, l'HbA1c ne s'élevait que de 0.07 point par an. L'étude ADOPT a de plus montré que la metformine occupait une position intermédiaire avec une élévation de l'HbA1c de 0.14 point par an.

À la suite de la publication de cette étude, les glitazones semblaient pouvoir devenir un médicament de première ligne dans le diabète de type 2 avec obésité androïde. Mais, pour définir la place d'un médicament dans la stratégie thérapeutique, il convient d'évaluer sa puissance d'action, le profil clinique des patients répondeurs, la synergie d'action avec les autres médicaments et, surtout évaluer les effets secondaires au long cours et le rapport bénéfice/risque cardiovasculaire. C'est sur ces deux points que les glitazones ont montré leur faiblesse :

- l'étude ADOPT a montré une prise de poids régulière sous rosiglitazone avec, à la fin de l'étude, une différence de 7 kg entre le groupe rosiglitazone et le groupe metformine ;
- l'étude ADOPT a montré l'augmentation de survenue de fractures distales au niveau des membres inférieurs chez les femmes (9 % dans le groupe rosiglitazone vs 5 % dan le groupe metformine). Ces fractures s'expliquent par une ostéopénie secondaire au blocage de la formation des ostéoblastes, réversible à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'un effet classe retrouvé avec la pioglitazone. Le principal problème concerne la tolérance cardiovasculaire des glitazones. L'ensemble des études et une méta-analyse ont montré une augmentation de 1,5 fois à 2 fois des décompensations d'insuffisance cardiaque, si bien que l'insuffisance cardiaque est une contre-indication formelle d'utilisation des glitazones, même si celles-ci ne semblent pas responsables directement de l'insuffisance cardiaque, mais seulement d'une rétention hydrosodée susceptible d'en provoquer la décompensation.

La principale question concerne le risque de cardiopathie ischémique. La déception est à la mesure de l'espoir suscité par les glitazones. En effet, la rosiglitazone, comme la pioglitazone, a montré une amélioration des critères intermédiaires

corrélée au risque cardiovasculaire : diminution du taux d'acides gras libres, diminution des marqueurs de l'inflammation (CRP) de l'athérosclérose, diminution de l'agrégabilité plaquettaire, augmentation de l'adiponectine, diminution de la pression artérielle, diminution de la microalbuminurie, diminution de l'épaisseur média-intima, diminution des resténoses coronariennes après angioplastie. Les résultats de l'étude PRO-Active ont procuré une certaine déception, dans la mesure où le critère principal de jugement (combinant événements cardiovasculaires, décès et interventions de revascularisation) n'était pas significatif.

Le coup de tonnerre est venu de la méta-analyse publiée dans le *New England Journal of Medicine* en mai 2007, qui concluait à une augmentation probable du risque d'infactus du myocarde de 43 % sous rosiglitazone. Toutefois, cette méta-analyse a été fortement critiquée parce qu'elle portait sur des études n'ayant pas pour objectif l'évaluation du risque coronarien, avec en conséquence une adjudication variable des événements, parce qu'elle comportait une très grande hétérogénéité de taille et de durée avec 40 petites études et deux grandes études, parce que six études avaient été retirées de l'analyse en raison d'une absence d'événements, parce que la durée d'exposition au traitement n'avait pas été prise en compte, parce que la rosiglitazone apparaissait nettement inférieure au placebo mais ne présentait pas de différence significative avec la metformine, médicament de référence dans le traitement du diabète de type 2. Cependant, trois autres méta-analyses ont confirmé la probabilité d'un petit sur-risque coronarien dû à la rosiglitazone.

Quoiqu'il en soit, sur la base des données des méta-analyses, les agences américaines et européennes ont décidé :

- de maintenir la commercialisation de la rosiglitazone ;
- de la contre-indiquer chez les patients coronariens ;
- de mettre en garde sur l'association rosiglitazone et insuline, comportant un risque accru de rétention hydro-sodée ;
- d'avertir l'ensemble des prescripteurs et des utilisateurs de l'existence d'un possible sur-risque coronarien dû à la rosiglitazone, et donc de la nécessité d'évaluer pour chaque patient le rapport bénéfice / risque de la prescription ;
- de demander la mise en place d'une étude de comparaison face à face de la Pio et de la rosiglitazone.

Les nouveaux hypoglycémiants

Le Rimonabant (Acomplia®) a d'abord été développé comme traitement de la prise de poids lors du sevrage tabagique, puis comme traitement de l'obésité et, enfin, comme traitement hypoglycémiant. Lors de l'étude de RIO Diabète, l'Acomplia® associé à la metformine a montré un gain de 0.7 % d'HbA1c par rapport au placebo. La moitié de ce gain, soit 0.35 point d'HbA1c, était attribué à la perte pondérale, l'autre moitié attribuée à un effet périphérique spécifique sur la graisse viscérale. Le Rimonabant agit en bloquant les récepteurs de type 1 du système endocanabinoïde. Son effet principal semble être son action centrale sur l'appétit. Le problème concerne sa tolérance psychique. En effet, dans au moins ¼ des cas, le médicament provoque des réactions d'angoisse ou de dépression. C'est la raison pour laquelle il n'a pas été commercialisé aux États-Unis et sa commercialisation suspendue en Europe.

Les agonistes et les amplificateurs du GLP1 reproduisent ou amplifient les effets du GLP1 sécrété par les cellules L, situées au niveau de l'intestin grêle distal. Le GLP1 augmente l'insulinosécrétion en stimulant l'AMP cyclique. Il s'agit donc d'une voie de signalisation distincte de celle des sulfonylurées qui agissent pour la fermeture du canal potassique ATP dépendant. C'est le classique effet incrétine : à glycémie identique, la sécrétion d'insuline est nettement supérieure lorsque le glucose est absorbé per os que lorsque le glucose est perfusé par voie veineuse. Cette augmentation de l'insulinosécrétion a la particularité de dépendre de la glycémie. L'insulinosécrétion augmente lorsque la glycémie s'élève et diminue lorsque la glycémie baisse, pour revenir à son taux de base lorsque la glycémie redevient normale. Elle respecte donc la régulation physiologique et met à l'abri de l'hypoglycémie. De plus, le GLP1, par une action directe sur la cellule alpha, ou plutôt par une action paracrine passant par la sécrétion d'insuline par les cellules B ou de somatostatine par les cellules delta, diminue la sécrétion de glucagon anormalement élevé en post prandial chez le diabétique de type 2. Le GLP1 a aussi un effet satiétogène, à la fois par un ralentissement de la vidange gastrique, et par un effet central. Enfin, chez les rongeurs, le GLP1 a montré sa capacité à stimuler la néogénèse des cellules B et d'en freiner l'apoptose. Hélas, le GLP1 ne peut pas être utilisé tel quel car il est dégradé très rapidement par une enzyme ubiquitaire, la dipeptyl peptidase IV (DPP IV). Son administration nécessite donc une infusion continue.

Ce handicap pharmacocinétique a été contourné par deux techniques :

- le développement d'analogues du GLP1 réfractaires à la dégradation enzymatique, permettant une injection sous cutanée deux fois par jour (Exenatide, Byetta laboratoire Lilly) ou une fois par jour (Liraglutide, laboratoire Novo-Nordisk). Des formes retard autorisant une injection hebdomadaire sont en préparation (le gain d'HbA1c avec des analogues du GLP1 se situerait entre 0.7 et 1,5 point).
- la mise au point d'inhibiteurs sélectifs de l'enzyme DPP IV. Ces inhibiteurs peuvent être pris per os à raison d'une ou deux prises par jour. Les gliptines : Sitagliptine (Januvia®, laboratoire MSD), Vildagliptine (Galvus®, laboratoire Novartis), permettraient une diminution de l'HbA1c de 0,7 à 1 point. Les agonistes du GLP et les inhibiteurs du DPP IV apparaissent donc comme des médicaments particulièrement intéressants dans le diabète de type 2, d'autant que l'effet incrétine physiologique semble émoussé au cours du diabète de type 2. Ils réduisent l'hyperglycémie à jeun, mais agissent préférentiellement sur la glycémie post prandiale. Ils entraînent une perte de poids pour les agonistes du GLP1 ou sont neutres sur le plan pondéral pour les inhibiteurs du DPP IV, ne provoquent pas d'hypoglycémie. Enfin, s'il est confirmé chez l'homme qu'ils augmentent la masse des cellules B, ils pourraient agir au niveau même de l'altération génique (TCF7L2) qui entraîne un défaut de plasticité du pancréas endocrine incapable d'adapter au long cours sa capacité insulinosécrétoire au besoin accru par l'insulinorésistance.

Reste l'arme absolue : l'insuline (*voir* chapitre 11).

L'insuline retard, injectée au coucher, permet de ramener dans au moins 50 % des cas l'HbA1c au dessous de 7 %, à la condition d'une titration, c'est-à-dire d'une augmentation régulière des doses de façon à obtenir une glycémie à jeun

inférieure à 1,10 g/L. Le gain d'HbA1c dépend en réalité du taux d'HbA1c de départ. Pour une HbA1c à 10 %, le gain est de 3 %. Pour une HbA1c à 9 %, le gain est de 2 %, et pour une HbA1c à 8 %, le gain est de 1 %. À l'opposé, un traitement par analogue rapide avant les repas, visant à entraîner une glycémie 2 heures après le repas inférieure à 1,40 g/l, permet, quelque soit le niveau de départ de l'HbA1c, de gagner environ 1 point d'HbA1c.

Les effets secondaires de l'insuline sont le risque hypoglycémique, à vrai dire peu important si on augmente progressivement les doses d'insuline et si le malade est bien éduqué et, surtout, la prise de poids, d'environ 2 à 3 kg par an pour 1 point d'HbA1c si les apports caloriques et l'activité physique ne sont pas modifiés.

Quelle stratégie thérapeutique ?

La stratégie thérapeutique du diabète de type 2 oscille entre deux paradigmes : le modèle physiopathologique d'une part, le concept de l'*evidence based medicine* d'autre part.

La stratégie physiopathologique est souvent celle préférée par les spécialistes et largement promue par l'industrie. On peut la résumer par une approche pas à pas, suivant l'histoire naturelle de la maladie :

- tout commence par une insulinorésistance, qui doit être traitée par des mesures hygiéno-diététiques et qui théoriquement pourrait bénéficier d'un traitement visant à réduire la graisse viscérale par glitazones ou Acomplia ;
- cette insulinorésistance est responsable d'une hyperglycémie post prandiale, alors que les glycémies préprandiales sont encore normales. Le traitement de cette hyperglycémie post prandiale peut être diététique, grâce à l'utilisation de glucides d'index glycémique bas (légumineuses) ou grâce à la prescription d'inhibiteurs des alpha-glucosidases (Glucor®) ;
- troisième étape : la production hépatique du glucose augmente, la glycémie à jeun s'élève, la metformine et les glitazones sont alors efficaces pour diminuer la production hépatique de glucose ;
- pour éviter la poursuite de la défaillance insulinosécrétoire sans prendre le risque d'hypoglycémies, on peut recourir aux glitazones et/ou aux inhibiteurs DPP IV (gliptines) ;
- ce n'est qu'en cas de défaillance insulinosécrétoire patente qu'on peut recourir aux classiques insulinosécréteurs (sulfamides hypoglycémiants ou glinides) avant de passer à l'étape suivante ;
- le traitement par injections, soit para goniste GLP1 en cas d'obésité, soit par insuline en cas d'amaigrissement avec un IMC inférieur à 30.

Mais l'histoire récente des glitazones nous apprend que le mode d'action physiopathologique des médicaments et leur puissance d'action ne sont pas suffisants pour définir leur place dans la stratégie thérapeutique. Chaque nouveau médicament doit répondre, comme l'ont d'ailleurs fait les glitazones, aux questions suivantes :

1. quelle additivité par rapport aux molécules existantes ?
2. quelle durabilité d'action ?

3. quelle sécurité à long terme ?
4. quel bénéfice cardiovasculaire ?

Des études sont en cours pour répondre à ces questions avec le Rimonabant et avec les gliptines. En attendant leurs résultats, ces médicaments doivent, selon nous, être réservés aux échecs de la bithérapie classique. Les glitazones elles-mêmes, qui avaient suscité l'espoir d'un médicament de première ligne, ont reculé en deuxième ligne lors des recommandations de l'HAS 2006, se trouvent aujourd'hui plutôt en troisième ligne.

Le schéma thérapeutique proposé par l'HAS en 2006 était le suivant (fig. 10.2):

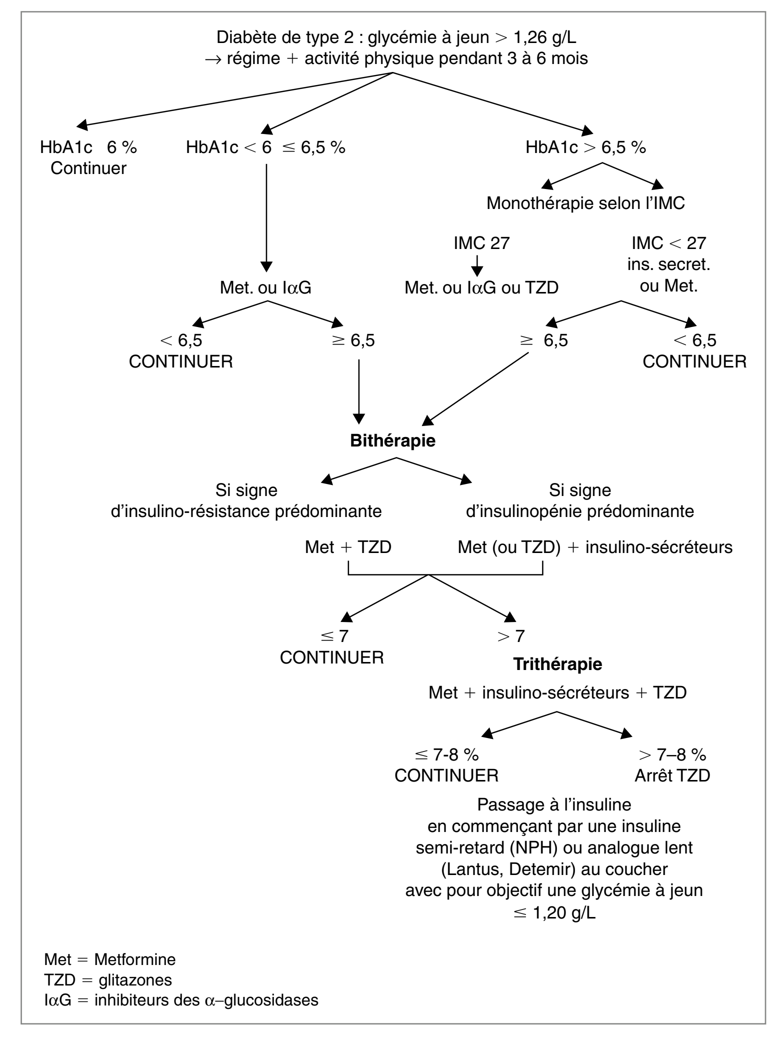


Figure 10.2
Schéma thérapeutique proposé par l'HAS (2006).

Quelle trithérapie orale ? Pour quel bénéfice/risque ?

La trithérapie associe à la bithérapie classique − metformine + sulfamides − un des nouveaux médicaments. Depuis l'arrêt de l'Acomplia®, le choix repose sur les glitazones ou les gliptines. La trithérapie metformine + sulfamides + glitazones est à ce jour mieux évaluée que la trithérapie metformine + sulfamides + gliptines.

Caractéristiques des nouveaux hypoglycémissants oraux

Glitazone®	Acomplia®*	Gliptine®
1 point d'HbA1c	0,7 point d'HbA1c	0,7 à 1 point d'HbA1c
Existence de non-répondeurs	Existence de non-répondeurs	Non-répondeurs ?
Prise de poids + 4 ± 5 kg	Perte de poids -5 kg	Poids = neutre
Durabilité +++	Durabilité ?	Durabilité ?
Rétention hydrosodée	Tolérance Anxiodépression	Sécurité au long cours ?
Effet cardiovasculaire discuté	Effet cardiovasculaire ?	Effet cardiovasculaire ?

*Commercialisation arrêtée

Conduite du traitement du diabète non insulinodépendant 2009

Équilibre alimentaire : suppression des sodas – restriction alcool et graisses saturées – limitation du pain (150 g/j) – fragmentation des apports.
Augmentation de l'activité physique.
Metformine, en l'absence de contre-indication, quel que soit le poids, avec une posologie progressive ; à prendre au milieu du repas. La metformine est indiquée dès que l'hémoglobine A1c est supérieure à 6 %.
Inhibiteurs des alpha-glucosidases, à posologie progressive sans dépasser 50 mg d'acarbose trois fois par jour, à prendre au début du repas, indiqués surtout lorsque la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.
L'insulinosécréteur (glinide ou sulfamide hypoglycémiants) prescrit soit en monothérapie si l'HbA1c est supérieure à 6,5 % sous mesures hygiéno-diététiques, particulièrement en cas de signes d'insulinopénie (amaigrissement important, index de masse corporelle inférieur à 27, glycémie supérieure à égale à 2 g/L). Le plus souvent, il doit être prescrit en bithérapie, en association à la metformine.
Il ne faut pas retarder l'heure de l'insulinothérapie, en particulier l'heure de l'insulinothérapie au coucher, certainement lorsque l'hémoglobine A1c est supérieure à 8 % malgré une bithérapie maximale ou lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,80 g/L mais peut-être avant lorsque l'HbAlc dépasse 7 ou 7,5 %.
Dans tous les cas, le traitement du diabète de type 2 ne se résume pas au traitement de la glycémie. Il faut viser un LDL cholestérol inférieur à 1,30 g/L.
Si le LDL reste supérieur à 1,30 g/L malgré les efforts diététiques → statine.
Si triglycérides > 1,50 g/l et LDL inférieur à 1,30 g/l malgré l'équilibre du diabète et les efforts diététiques → fibrate.

Si HTA (pression artérielle supérieure à 130/80 mmHg) → IEC ou association IEC–diurétique
Arrêt de l'intoxication tabagique.
Si diabète + un facteur de risque cardiovasculaire : aspirine à faible dose. Bien que le bénéfice de l'aspirine en prévention primaire ne soit pas parfaitement démontré, la dose à utiliser chez les diabétiques reste débattue : 75 mg ? 100 mg ? 160 mg ? (fig. 10.3).

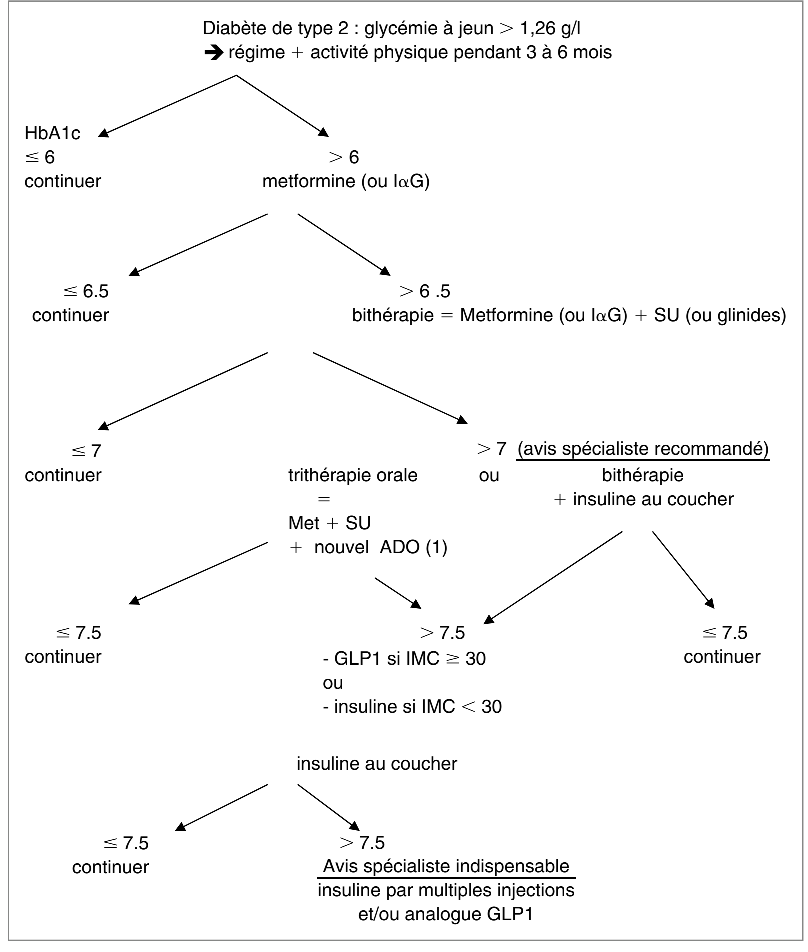


Figure 10.3
Proposition personnelle pour une actualisation de la stratégie thérapeutique.

Résumé de la stratégie d'escalade thérapeutique proposée par l'HAS

1. dans tous les cas, mesures hygiéno-diététiques pendant 3 à 6 mois
2. si HbA1c > 6 malgré 1) → metformine
3. si HbA1c ≥ 6,5 malgré 2) → bithérapie
4. si HbA1c ≥ 7 malgré 3) → trithérapie
5. si HbA1c ≥ 8 malgré 4) → insuline

En sachant que si l'HbA1c est d'emblée supérieure à 6,5 % à l'issue des 3 à 6 mois de mesures hygiéno-diététiques, on peut choisir en monothérapie l'une des classes médicamenteuses [metformine ou insulinosécréteurs (sulfonylurées ou glinides) ou glitazone ou acarbose].

Le choix se fait en prenant en compte les critères suivants :

- index de masse corporelle ;
- périmètre abdominal ;
- profil glycémique (glycémies à jeun et post-prandiale) ;
- tolérance et contre-indication de chaque classe de médicament ;
- et, surtout, évaluation du rapport bénéfice/risque qui doit être revu en permanence en fonction de la publication du résultat des études randomisées, et plus particulièrement des études de morbimortalité.

Puissance respective des hypoglycémiants

Les sulfamides hypoglycémiants sont les plus puissants des hypoglycémiants oraux au tout début du diabète (baisse de 1 à 2 points d'HbA1c), mais leur puissance diminue au fil de l'évolution de la maladie, avec en moyenne une perte de la réponse aux insulinosécréteurs d'environ 5 % des patients diabétiques par an.

La **courbe effet dose** n'est pas une courbe linéaire, mais atteint un sommet pour 2 à 3 cp par jour avec, selon certains auteurs, une courbe en cloche, c'est-à-dire une diminution de l'efficacité du sulfamide pour les posologies les plus élevées comme s'il existait un effet de désensibilisation du récepteur. Ainsi, la plupart des auteurs s'accordent à estimer que la posologie maximale de glibenclamide *(Daonil)* est autour de 10 mg, de glimépiride autour de 4 mg.

De même, la posologie maximale du gliclazide est autour de 2 à 3 cp. Il n'y a donc pas intérêt à augmenter la posologie des sulfamides jusqu'à la dose maximale autorisée par l'AMM. Il faut au contraire utiliser les associations thérapeutiques.

La **Metformine** a une puissance d'action d'environ 1 point d'HbA1c. Son effet/dose est linéaire jusqu'à une maximale comprise entre 2 g et 3 g.

Les **glinides** se comportent comme des sulfamides hypoglycémiants. Leur intérêt est en fait l'utilisation de posologies faibles, réduisant le risque d'hypoglycémie notamment au tout début de l'évolution de la maladie. De plus, leur posologie peut être modulée en fonction de la prise alimentaire, mais dès que le diabète est suffisamment évolué, ils obligent à augmenter le nombre de prises quotidiennes de comprimés et perdent du coup leur intérêt par rapport aux sulfamides hypoglycémiants.

Les **glitazones** atteignent leur efficacité maximale au bout de plusieurs mois. Il faut donc attendre 4 à 6 mois pour doser l'HbA1c. Par contre, cet effet semble prolongé avec une stabilité de l'HbA1c sur plusieurs années (contrairement aux résultats obtenus avec les autres hypoglycémiants).
Les **inhibiteurs des alpha glucosidases** sont les plus faibles des hypoglycémiants oraux. Ils abaissent l'HbA1c d'environ 0,5 point. Leur posologie maximale est de 1 cp à 50 mg 3 fois par jour pour l'Acarbose, sans bénéfice supplémentaire pour des posologies de 100 mg. Par contre, l'augmentation de la posologie est corrélée aux effets digestifs secondaires à type de flatulences.

Pour en savoir plus

Andreani A, Lefebvre P. Metformin : mechanisms of action and clinical use. In : Diabetes Metab Rev 1995 ; 11.
Blickle J.F., Hypoglycémiants oraux, chap. 9, p. 382-98.
Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie Flammarion 2005, Paris.
Girard J. Effet antidiabétique des thiazolidinediones. In : Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Flammarion Médecine-Sciences, Paris 2001 : 33.
Grimaldi A, Sachon C, Bosquet F. Les diabètes comprendre pour traiter. Éditions Médicales Internationales, Paris 1995.
Larger E, Hillaire-Buys D, Assan R, Blayac JP. Les hypoglycémies médicamenteuses. Données de la pharmacovigilance, analyses de la littérature. In : Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Flammarion Médecine Sciences, Paris 1995 : 89-107.
Recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Traitement médicamenteux du diabète de type de type 2. Diabete Metab 1999 ; 25 [Suppl. 6].
Recommandations de l'ANAES. Prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Diabete Metabol. 2000 ; 26 [Suppl. 5].
Scheen A, et al. Thiazolinideniones. In : Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1999 : 213.
Stahl M, Berger W. Sulfonylurées : pharmacologie et risque hypoglycémique. In : Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Flammarion Médecine Sciences, Paris 1995 : 107.

11 Quand recourir à l'insulinothérapie chez le diabétique non insulinodépendant ?

- **L'insuline n'est pas le traitement idéal du diabète non insulinodépendant car, si elle permet de baisser les glycémies en favorisant le transport et le métabolisme du glucose intramusculaire, elle facilite la prise de poids en stimulant la lipogenèse et surtout en supprimant la glycosurie.**
- **L'insulinothérapie est donc contre indiquée si le déséquilibre du diabète non insulinodépendant s'accompagne d'une prise de poids témoignant d'une mauvaise observance du traitement hygiénodiététique.**
- **En revanche, force est d'y recourir si l'association équilibre diététique – activité physique – hypoglycémiants oraux à doses maximales – autocontrôle glycémique ne permet pas d'obtenir les objectifs glycémiques fixés (par exemple : moins de 1,20 g/L, voire moins de 1,40 g/L à jeun). Encore faut-il que l'injection quotidienne soit acceptée par le malade après discussion et réflexion, voire négociation, car, ce faisant, le malade a l'impression de changer de statut. Avant, il « avait du diabète » ou « faisait du diabète » ; en se piquant, il « devient diabétique » !**

Environ 50 % des diabétiques de type 2 en France ont une HbA1c supérieure à 7 % et 20 à 30 % ont un diabète mal équilibré (HbA1c $>$ 8 %), malgré le recours à un traitement classique associant diététique équilibrée, activité physique et hypoglycémiants oraux. Faut-il leur proposer une insulinothérapie ?

Une première approche permettrait de répondre positivement à la question, dans la mesure où l'insulinothérapie permet de corriger l'hyperglycémie et ses conséquences, d'autant que l'hyperglycémie chronique entraîne un **véritable cercle vicieux**, aggravant la déficience insulinosécrétoire et l'insulinorésistance (on parle de « glucotoxicité »). De plus, en diminuant le taux d'acides gras libres produits par la lipolyse et en corrigeant l'hyperglycémie, l'hyperinsulinisme thérapeutique soustrait des substrats à la synthèse hépatique des VLDL et améliore l'hypertriglycéridémie qui elle-même participe à l'insulinorésistance.

Mais ce bénéfice métabolique à court terme est contrebalancé par le risque d'aggraver à moyen terme l'obésité et l'insulinorésistance. En effet, si la physiopathologie du diabète non insulinodépendant se résumait à l'association d'une

insulinorésistance et d'une carence insulinique, l'insulinothérapie serait bien le traitement idéal de la maladie. En fait, comme nous l'avons vu, **l'insulinorésistance est hiérarchisée** ; elle est nettement plus importante pour le tissu musculaire que pour le tissu adipeux, si bien que l'augmentation de l'insulinémie nécessaire pour « forcer » la pénétration intramusculaire du glucose, entraîne un accroissement du stockage et de la synthèse des graisses au niveau du tissu adipeux. De plus, un certain nombre d'arguments laissent penser que l'hyperinsulinisme favorise la répartition androïde des graisses, composante majeure de l'insulinorésistance métabolique.

Risque de l'insulinothérapie

L'insulinothérapie risque donc d'aggraver le cercle vicieux à la base de la physiopathologie du diabète non insulinodépendant.
insulinorésistance musculaire → hyperinsulinisme → obésité de type androïde → insulinorésistance.

De façon schématique, on peut dire que le diabète de type 2 est en réalité l'association de deux maladies :

- **l'insulinorésistance**, prédominant au niveau du tissu musculaire ;
- et **la carence insulinique évolutive**, s'aggravant au fil des ans.

L'insulinothérapie traite la deuxième maladie mais elle risque d'aggraver la première. C'est pourquoi le recours à l'insulinothérapie au cours du diabète non insulinodépendant nécessite le respect d'un certain nombre de conditions :

- **S'assurer de l'absence de prise de poids récente** qui témoignerait à la fois de la persistance d'une insulinosécrétion résiduelle endogène importante et d'une mauvaise observance du traitement hygiéno-diététique.
- **En cas d'amaigrissement au contraire, vérifier l'absence de pathologie sous-jacente** susceptible d'expliquer le déséquilibre glycémique (hyperthyroïdie ; infection torpide, en particulier urinaire ou stomatologique ; cancer du pancréas…).
- **S'assurer de l'absence de prise de médicaments hyperglycémiants**, en particulier de corticoïdes, et ce même en infiltrations ou en applications locales (crèmes, pommades, lotions).
- **Vérifier l'optimisation du traitement classique**, si besoin à l'occasion d'une hospitalisation ou d'une consultation spécialisée :
  - régime modérément hypocalorique ;
  - activité physique adaptée aux possibilités physiques et psychologiques du patient ;
  - prise d'hypoglycémiants oraux à doses maximales c'est-à-dire 10 à 15 mg de Daonil® ou 4 à 6 mg d'Amarel® ou 2 à 3 cp de Diamicron® + 3 comprimés de Glucophage® 850 ou 1 000 + glitazone ou Rimonabant ou gliptine ;
  - traitement d'une hypertriglycéridémie par adjonction d'un fibrate ;

- traitement d'une hypertension artérielle par inhibiteur de l'enzyme de conversion améliorant la sensibilité à l'insuline ;
- traitement d'une dépression par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, type Prozac®, Floxyfral®, Deroxat®, Seropram®.

■ **Éducation du patient**, au besoin en recourant à une éducation diabétologique spécialisée, et en particulier formation à l' autocontrôle glycémique, en fixant avec le malade les objectifs à atteindre pour éviter les complications rétiniennes, rénales et neurologiques du diabète et la fréquence de ces autocontrôles ;

■ **Les cures transitoires de normoglycémie par insulinothérapie intensive** précédemment proposées n'ont pas confirmé leur intérêt à long terme et doivent être aujourd'hui abandonnées. Cependant, il est possible pour des raisons pédagogiques de proposer au malade une insulinothérapie transitoire avec arrêt systématique de l'insuline au bout de un à deux mois et réévaluation du profil glycémique ;

■ **En cas de recours à l'insulinothérapie, choisir une insulinothérapie minimale associée aux hypoglycémiants oraux**. Le schéma qui permet d'obtenir le meilleur équilibre glycémique sans augmenter le risque hypoglycémique et surtout sans induire une surcharge pondérale trop importante, consiste à associer aux hypoglycémiants oraux pris dans la journée, l'injection d'une insuline retard type NPH (Umuline®, Insulatard®) faite le soir à l'heure du coucher à l'aide d'un stylo à insuline. Le but est alors d'obtenir une glycémie au réveil inférieure à 1,20 g/L et, mieux encore, inférieure à 1,10 g/L. On débute généralement par une posologie faible, de l'ordre de 8 unités (ou 0,10 unité/kg/j) en demandant au patient d'augmenter la dose d'insuline tous les 3 jours de 2 unités tant que la glycémie à jeun n'est pas dans la cible fixée (moins d'1,20 ou moins d'1,10 g/L). Quels sont les avantages des analogues lents (glargine (Lantus®) ou levemir (Detemir®) dans cette indication ? Leur intérêt est beaucoup plus faible que dans le traitement du diabète de type 1. Ils diminuent un peu le risque d'hypoglycémie nocturne qui n'est pas ici un risque majeur. En théorie, ils permettent donc d'abaisser la cible thérapeutique en visant une glycémie à jeun au-dessous d'1 g/L. De plus, leur durée d'action permet de les injecter non pas au coucher, mais avant le dîner et même, pour l'insuline glargine (Lantus®), le matin ou à midi. La Detemir® s'accompagnerait d'une moindre prise de poids. Le plus important est de bien apprendre au patient l'adaptation des doses d'insuline de manière à obtenir des glycémies au réveil inférieures à 1,20 g/L, la plupart des patients ayant tendance à fixer subjectivement une dose d'insuline qu'ils ne souhaitent pas dépasser… Des conseils téléphoniques hebdomadaires sont donc très utiles en même temps qu'ils rassurent le patient. Sur le plan théorique, on peut penser que l'insuline injectée avant le coucher permet de freiner la production hépatique du glucose, le foie restant plus sensible à l'insuline que le tissu musculaire.

■ **En cas d'échec** de l'association hypoglycémiants oraux et insuline injectée le soir, il faudra comme toujours analyser les raisons de l'échec : mauvaise observance du traitement, inadaptation des doses d'insuline ou échappement glycémique dans la journée. Dans quelques cas, le passage à 2 injections par jour d'insuline Premix donne de bons résultats, mais le plus souvent, il faut recourir à des injections de suppléments d'insuline rapide avant les repas. On peut

commencer par une injection de rapide, par exemple avant le dîner, afin de contrôler la glycémie au coucher (inférieure à 1,60 g/L) associée à de l'insuline lente le soir au coucher. Si nécessaire, on ajoutera une insuline rapide le matin pour contrôler la poussée hyperglycémique qui suit le petit-déjeuner. Ainsi, progressivement, on en vient à un schéma basal – prandial comparable à celui utilisé au cours du diabète de type 1. Il convient alors d'arrêter les sulfamides hypoglycémiants, mais on gardera les biguanides dans l'espoir de limiter les doses d'insuline et de contenir la prise de poids.

Mais prescrire une insulinothérapie chez un diabétique non insulinodépendant mal équilibré malgré un traitement classique correct, suppose d'avoir surmonté les difficultés psychologiques provoquées par l'idée de l'injection quotidienne.

En effet, le diabète insulinotraité est vécu comme un diabète grave alors que, de façon illusoire, le diabète traité par les comprimés reste considéré comme un « petit diabète ».

D'ailleurs, les diabétiques insulinotraités disent volontiers « je suis diabétique » alors que les diabétiques traités par hypoglycémiants oraux, affirment « avoir du diabète » ou « faire du diabète ». De « l'avoir » à « l'être », il y a souvent un abîme angoissant où le malade a peur de perdre sa personnalité et de devenir « dépendant »… Cette dichotomie est hélas maintenue par la séparation habituelle entre les médecins : aux médecins généralistes les diabétiques traités par comprimés, aux spécialistes les diabétiques traités par l'insuline…

En limitant sa prise en charge à l'insulinothérapie, le médecin généraliste a d'ailleurs inconsciemment tendance à en reporter l'échéance d'autant que c'est le souhait le plus cher de son malade, si bien que trop souvent l'insulinothérapie n'est instituée qu'à l'occasion des complications du diabète, c'est-à-dire trop tard. De plus, le médecin se prive de l'outil psychologique de l'insulinothérapie. En effet, **l'autocontrôle et l'insulinothérapie représentent deux moyens d'une prise de conscience de la gravité potentielle de la maladie en même temps qu'ils permettent une éducation spécifique et une prise en charge du traitement par le malade lui-même. En favorisant la mentalisation de la maladie, l'autocontrôle et l'insulinothérapie permettent souvent de rompre avec la passivité ou le déni antérieurs**.

S'il ne faut pas « dramatiser » le recours à l'insulinothérapie (« l'insuline ou la dialyse ! »), il ne saurait être question de banaliser l'insulinothérapie comme outil thérapeutique au cours du diabète non insulinodépendant, ne serait-ce que parce qu'il ne s'agit pas d'un traitement idéal sur le plan physiopathologique ; il paraît, en revanche, indispensable de « démonter » un certain nombre de croyances :

- **l'injection d'insuline ne fait pas mal.** Avec les aiguilles microfines elle est même souvent moins douloureuse que la piqûre au bout du doigt nécessaire à l'autocontrôle glycémique ;
- lorsqu'on commence une insulinothérapie chez un diabétique non insulinodépendant, **le malade ne devient pas pour autant insulinodépendant**. Il peut arrêter l'insulinothérapie ou sauter une injection. On a même souvent intérêt, pour obtenir une meilleure acceptation du patient, à lui proposer un contrat d'insulinothérapie limité dans le temps à un ou deux mois avec essai de retour aux hypoglycémiants oraux.

Préparer le diabètique à l'insulinothérapie : les 7 règles d'or

• En parler tôt, pratiquement dès la 1re consultation
Le diabète non insulinodépendant est une maladie évolutive caractérisée par une défaillance insulinosécrétoire progressive. Qu'est ce qu'on peut faire pour éviter ou retarder l'heure de l'insuline ? Activité physique, diététique, médicaments.
• Ne pas se présenter comme un partisan à tout prix de l'insuline, mais comme un partisan résolu de l'HbA1c inférieure à 7 %
Si on peut arriver à maintenir l'HbA1c au-dessous de 7 % sans insuline, c'est parfait ! D'où l'importance d'expliquer la relation entre l'HbA1c et le risque des complications. Expliquer la glycation en terme de « caramélisation ».
• Rappeler régulièrement que si l'HbA1c est supérieure à 7 %, malgré des efforts HD raisonnables et une bonne observance médicamenteuse, il faudra discuter le recours à l'insuline.
Si l'HbA1c est supérieure à 8 %, ce recours sera indiscutable. Ce seuil fait l'unanimité de toutes les recommandations américaines, anglaises et françaises.
• **Il faut donner « du temps au temps** », c'est-à-dire aider le malade à optimiser son traitement : mieux faire le régime, augmenter l'activité physique, ne pas oublier de prendre ses comprimés, pratiquer l'auto-surveillance glycémique.
• **Il faut traduire l'objectif d'HbA1c en objectif de glycémie préprandiale à jeun et avant le dîner**. Par exemple : il faudrait que votre glycémie à jeun se situe entre 0,80 et 1,40 g/L, votre glycémie avant le dîner entre 0,80 g et 1,20 g/L. Il faut déterminer la fréquence des autocontrôles, idéalement tous les jours matin et soir tant que l'objectif n'est pas atteint. Lorsque l'objectif est atteint, on peut passer à 2 fois par semaine.
• Il faut soupeser avec le malade les avantages et les inconvénients du passage à l'insuline.
Quels sont, pour le malade, les avantages et les inconvénients ? Pratiquer la reformulation empathique pour montrer au malade qu'on a bien entendu son point de vue puis exposer sa position sur les avantages et les inconvénients, sans oublier les inconvénients. Pour le malade, l'inconvénient c'est : la piqûre et le sentiment de dépendance (« tous les jours, pour toujours »). Pour le médecin, l'avantage qu'il doit faire partager au malade, c'est l'amélioration de l'HbA1c. Si les glycémies sont très élevées, c'est même un sentiment de mieux être et la suppression de la polyurie nocturne voire des infections urinaires ou des mycoses à répétition.
Chez le malade, qui malgré un régime très strict à l'origine de frustrations, garde une HbA1c trop élevée entre 7,5 et 8,5 %, on peut expliquer que l'insuline permettra d'avoir un petit écart alimentaire de temps en temps, histoire de se faire plaisir sans pour autant entraîner de reprise pondérale.
L'inconvénient, ce n'est pas tellement les piqûres, car tous les malades qui ont essayé les injections avec les stylos reconnaissent que ce n'est vraiment plus un problème. Le véritable inconvénient, c'est la possibilité de prendre du poids, non pas que l'insuline fasse grossir, mais « elle aide à stocker ce que l'on mange ». Il est très important que le malade découvre que le médecin aussi voit des « inconvénients » au traitement par insuline, mais ce ne sont pas les mêmes que lui. Le médecin n'est pas en train de lui « faire l'article ».

- On n'est pas condamné à l'insuline à vie quand on est diabétique de type 2.

On peut très bien faire un essai thérapeutique pendant 2 ou 3 mois avec dosage de l'HbA1c à l'issue des 2 mois, puis arrêter l'insuline et observer l'évolution des glycémies. Après tout, si le malade est capable de devenir marathonien, il sera sûrement possible d'arrêter l'insuline…

Conclusion : le Ni Ni ! Ni dramatisation ! Ni banalisation !

Tout l'art consiste :

- à faire partager au malade l'objectif d'une amélioration de l'HbA1c ;
- puis, lui proposer des contrats d'objectifs de comportements et de résultats ;
- enfin, de le faire rentrer dans un processus d'évaluation du pour et du contre pour l'amener à la décision thérapeutique, sachant que la mise à l'insuline ne nécessite pas automatiquement une hospitalisation, mais peut très bien se faire en ambulatoire.

Pour en savoir plus

Bosquet F., Insulinothérapie dans le diabète de type 2, chap. 9, p. 398-407, in Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Landsted-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime or pre-prandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. Diabetes Care 1995 ; 8: 1 183-6.

12 Autocontrôle glycémique

- L'autosurveillance passive de la glycémie ne sert à rien. Elle peut au contraire provoquer l'angoisse, voire la dépression.
- L'autocontrôle glycémique avec adaptation thérapeutique en fonction des résultats peut, au contraire, être très utile.

La place de l'autocontrôle glycémique dans le traitement du diabète non insulinodépendant reste controversée. De fait, l'autosurveillance glycémique a peu d'intérêt chez un diabétique non insulinodépendant bien équilibré, ne faisant pas d'hypoglycémies. Une surveillance biologique tous les deux ou trois mois paraît alors suffisante. De même, l'autosurveillance n'a guère d'implications chez une personne âgée n'ayant pas de complication microvasculaire et pour laquelle on se contente de glycémies à jeun autour de 1,80 g/L (10 mmol/L).

De plus, malgré sa simplicité, elle n'est pas systématiquement réalisable par tous les malades et ne devrait donc pas être prescrite avant d'avoir été enseignée par le médecin ou par une infirmière spécialisée (enseigner, ce n'est pas montrer, c'est faire faire, corriger les erreurs et faire faire à nouveau…).

J'écoute → j'oublie
Je vois → je me souviens
Je fais → j'apprends

Surtout, l'intérêt de l'autosurveillance reste très limité si le malade n'en tire aucune décision pratique. À quoi sert en effet de mesurer une glycémie quotidienne entre 2 et 3 g/L et d'en consigner méticuleusement les résultats jusqu'à la prochaine consultation mensuelle ou trimestrielle avec le médecin qui confirmera le mauvais équilibre glycémique ? La seule conséquence d'une telle pratique serait de susciter l'angoisse obsessionnelle ou la frustration – dépression. En effet, le symptôme réellement suscité par l'auto-mesure glycémique est l'angoisse des complications que fait naître une glycémie trop élevée. Il est donc essentiel que le patient puisse agir pour corriger l'hyperglycémie.

L'autocontrôle glycémique est par contre très utile pour permettre au malade de prendre conscience de sa maladie totalement asymptomatique, de juger du résultat de ses efforts, de corriger d'éventuelles erreurs, d'adapter son traitement.

C'est pourquoi avant de prescrire l'autocontrôle glycémique à un diabétique non insulinodépendant, il importe :

- de vérifier la validité de la technique du malade ;
- de fixer avec lui des objectifs glycémiques.

Par exemple :

- moins de 1,20 g/L (6,6 mmol/L) ou moins de 1,40 g/L (7,7 mmol/L) avant le petit-déjeuner et moins de 1,10 g/L (6,1 mmol/L) ou moins de 1,20 g/L (6,6 mmol/L) avant le dîner pour la prévention de la microangiopathie ;
- moins de 1,60 g/L (8,8 mmol/L) le matin à jeun, moins de 1,20 g/L (6,6 mmol/L) avant le dîner en cas d'hyperglycémie de l'aube persistant malgré un traitement optimal ;

■ **de préciser les horaires des autocontrôles glycémiques** : les deux moments à privilégier sont, selon nous, le matin à jeun où la glycémie reflète la production hépatique de glucose pouvant justifier une escalade thérapeutique, et le soir avant le dîner où la glycémie est en général la plus basse de la journée. La surveillance du diabétique de type 2 repose sur le triptyque : glycémie à jeun, glycémie en fin d'après-midi et HbA1c. La mesure des glycémies post-prandiales (deux heures après le début du repas) ne nous semble intéressante que ponctuellement pour évaluer l'effet hyperglycémiant de tel ou tel aliment ou surtout s'il existe une discordance entre les valeurs des glycémies à jeun et 18 heures et le taux d'hémoglobine A1c. Il ne paraît donc pas justifié de demander aux patients de mesurer systématiquement leur glycémie post-prandiale 90 minutes ou 2 heures après le début du repas, sous prétexte qu'il existe une corrélation plus forte du risque cardiovasculaire avec la glycémie post-prandiale qu'avec la glycémie à jeun, du moins chez les sujets non diabétiques et les pré-diabétiques. Mais corrélation ne veut pas dire causalité. Si les variations glycémiques étaient à ce point délétères sur le plan cardio-vasculaire, les diabétiques insulinodépendants dont l'instabilité glycémique est majeure, devraient payer un tribut beaucoup plus lourd à la maladie athéromateuse. Par ailleurs et surtout, aucune étude de morbimortalité n'a démontré de bénéfice du traitement spécifique de la glycémie post-prandiale indépendamment du contrôle des glycémies préprandiales et de l'HbA1c. Dans ces conditions, demander au patient de mesurer la glycémie post-prandiale, ne peut déboucher que sur une « dictature » diététique (avec suppression des aliments à index glycémique élevé, fragmentation des repas…), ou plus sûrement sur l'angoisse et la dépression. (Les seules situations où la mesure systématique de la glycémie post prandiale 1 h 30 à 2 heures après le début du repas est justifiée, sont le diabète gestationnel (*voir* chapitre 25) et les cas exceptionnels de discordance entre des glycémies pré-prandiales satisfaisantes et une HbA1c élevée) ;

■ d'en déterminer la fréquence :

- une à deux fois par jour lors d'un changement thérapeutique ou de la survenue d'un événement intercurrent (infection, alitement, traumatisme, etc.),
- une à deux fois par semaine en période stationnaire, en précisant que si le résultat ne se situe pas dans la cible fixée, le malade devra répéter les contrôles plus fréquemment ;

■ **de fixer la conduite à tenir si le contrôle n'est pas satisfaisant** : on conseillera plus volontiers une augmentation de l'activité physique et une adaptation du régime alimentaire qu'une augmentation à la carte de la posologie des médicaments hypoglycémiants. Cependant, si la glycémie trois jours de suite est supérieure à l'objectif fixé, on peut proposer au malade d'augmenter de

lui-même, sans attendre, la posologie de sulfamide hypoglycémiant (par exemple : un demi-comprimé) ou de glinide (un comprimé). Chez un diabétique non insulinodépendant insulinonécessitant dont le traitement associe à la prise d'hypoglycémiants oraux dans la journée, une injection d'insuline semi-retard le soir au coucher, on pourra conseiller d'augmenter les doses d'insuline lorsque la glycémie au réveil dépasse, de façon répétée, l'objectif retenu (par exemple : moins de 1,10 g/L, voire moins de 1,20 g/L) après avoir cependant essayé d'améliorer les résultats grâce à l'accroissement de l'activité physique et/ou à l'adaptation du régime. Il importe toutefois de prendre garde à ne pas réinduire le cercle vicieux de la prise de poids engendrant l'insulinorésistance nécessitant une nouvelle augmentation des doses d'insuline, aggravant en retour la prise de poids (*voir* p. 83) ;

- **de recommander au malade de tenir un carnet** où figureront les résultats glycémiques, les éventuels écarts de régime (en plus ou en moins), l'activité physique quotidienne et les ajustements thérapeutiques. C'est autour de ce carnet que pourra se faire la discussion sur les difficultés rencontrées, l'éventuelle modification du contrat d'objectif et les adaptations thérapeutiques nécessaires. **Il peut être utile de demander au malade de consulter plus rapidement** ou de « faxer » ses résultats lorsque les contrôles glycémiques révèlent une dérive par rapport aux résultats antérieurs.

L'autocontrôle glycémique

L'autocontrôle glycémique est **un outil essentiel** pour développer l'autotraitement du diabétique non insulinodépendant à l'image du diabétique insulinodépendant. De plus, l'autocontrôle glycémique est **un moyen indispensable pour susciter la prise de conscience d'une maladie asymptomatique.** Il remplace en quelque sorte le « symptôme manquant ». À la vérité, le symptôme que l'on suscite est l'angoisse. Il s'agit de l'angoisse des complications secondaires à l'hyperglycémie, conduisant le malade à agir sans délai pour corriger l'hyperglycémie et se « mettre à l'abri ».

L'autocontrôle peut en réalité se faire par périodes, le patient arrêtant l'autosurveillance lorsque l'HbA1c est satisfaisante, inférieure à 6,5 % ou à 7 %, et la reprenant si l'HbA1c dépasse 7 ou 7,5 %. Dans tous les cas, il est essentiel de définir avec le malade des algorithmes thérapeutiques en fonction des résultats des mesures glycémiques. Le but de l'autocontrôle est, en effet, de réduire l'inertie thérapeutique qui accompagne le traitement du diabète de type 2. Dans la majorité des cas, lorsque l'HbA1c n'est pas satisfaisante, pendant plus d'un an il n'y a eu aucun changement thérapeutique, car le thérapeute est convaincu qu'il suffirait au patient de mieux suivre son régime et d'augmenter son activité physique pour corriger son HbA1c. Alors même que l'étude UKPDS a montré qu'il existe une défaillance insulinosécrétoire évolutive, et que l'étude TULIP a montré qu'après 10 ans de diabète, des efforts hygiénodiététiques réels (avec une perte de poids significative de 2,5 kg) ne permettent d'abaisser l'HbA1c que de 0.2 point chez les patients insuffisamment équilibrés ayant une HbA1c à 7,5 %.

Type de fiche d'algorithme thérapeutique remis au patient diabétique de type 2 pour l'auto-adaptation du traitement

Nom du médecin :
Le Mr Mme

Objectifs

- HbA1c inférieure ou égale à ....
- Glycémie à jeun entre ....et ....
- Glycémie vers 19 h (avant le dîner) entre .... et ....

Au réveil

- si glycémie à jeun 3 jours de suite supérieure à .... g/L augmenter le 4e jour .... de ....
- si glycémie à jeun inférieure à g/L diminuer le jour même .... de ....

Le soir

- si glycémie le soir avant le dîner 3 jours de suite supérieure à........................ g/L augmenter le 4e jour .... de...................................
- si glycémie le soir avant le dîner inférieure à................................... g/L diminuer le lendemain .... de...................................

En remplissant cette fiche, le médecin indique les médicaments et les posologies des adaptations : l'adaptation de la dose d'insuline injectée le soir se fait sur la glycémie du matin, l'adaptation de la posologie des sulfamides se fait sur al glycémie avant le dîner.

Pour en savoir plus

Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Grimadi A., Sachon C. ; Halimi S., Auto-surveillance glycémique au cours du diabète de type 2, chap. 9, p. 4215.

Böhme P. ; Guerci B., Fiabilité et contrôle de qualité des lecteurs de glycémie, chap. 9, p. 42530.

13 L'observance des prescriptions thérapeutiques du diabétique de type 2

Peut-on faire mieux ?

- **Les résultats sont convergents :**
- **plus de 80 % des diabétiques ne suivent pas le régime équilibré par ailleurs recommandé pour les non-diabétiques ;**
- **50 % oublient de prendre leurs comprimés au moins une fois par semaine ;**
- **10 à 15 % continuent de fumer.**

À dire vrai, des résultats assez similaires sont retrouvés pour l'ensemble des maladies chroniques et la première conclusion qui s'impose est donc que les diabétiques sont des gens normaux ! **Le défaut d'observance des patients est une réalité difficile à connaître**, bien que chaque médecin y soit quotidiennement confronté. C'est souvent la discordance entre les assertions du malade et les résultats qui jette la suspicion, lorsque le poids augmente alors que le malade récite un régime hypocalorique, ou que l'HbA1c s'élève alors que les contrôles glycémiques sont parfaits… La preuve peut être apportée par l'électronique cachée (lecteur glycémique à mémoire occultée ou pilulier électronique…) ; parfois c'est le malade qui avoue lorsque le médecin rédige l'ordonnance (« il m'en reste ! ») quand il n'est pas dénoncé par le conjoint venu assister à la consultation.

Si cette vérité est difficile à dire par le malade, c'est notamment parce qu'il pense qu'elle est difficile à entendre par le médecin, qui risque d'y voir une contestation sourde de son autorité. Cette blessure d'amour-propre risque de se retourner contre le malade, jugé négativement, voire abandonné à son triste sort… Mais c'est aussi une vérité difficile à entendre par le patient lui-même, au risque d'une baisse de l'estime de soi.

La question fondamentale est donc : **peut-on faire mieux**, et bien que l'on manque à ce jour de preuve patente, la réponse est néanmoins affirmative, à cinq conditions : alléger les contraintes, expliquer les prescriptions, favoriser la motivation du patient, accompagner le changement, changer la relation médecin-malade.

Alléger les contraintes

C'est d'abord adopter le plus souvent une stratégie progressive par étape et ne pas proposer en même temps de modifier les habitudes alimentaires, d'arrêter

de fumer, d'augmenter l'activité physique… Certains patients toutefois, fonctionnant selon le mode du tout ou rien, ne sont capables que de changements radicaux le plus souvent cependant à l'occasion de chocs émotionnels forts provoqués par des complications aiguës telles qu'un infarctus du myocarde ou des événements de vie majeurs (décès d'un proche…).

Le plus souvent, **il faut proposer des changements limités et progressifs**, tenant compte des habitudes du patient en cherchant à adapter autant que possible le traitement à la vie du patient et non sa vie au traitement. Les propositions de changements diététiques doivent par exemple partir d'une enquête alimentaire personnalisée et non de feuilles de régime…

L'amélioration de l'observance passe évidemment par une **bonne tolérance médicamenteuse**. Il suffit ici de rappeler que dans l'étude UKPDS (*voir* p. 99), 60 % des patients traités par inhibiteurs des αglucosidases avaient arrêté le médicament au bout d'un an…

Il faut en général chercher à **diminuer le nombre de prises médicamenteuses**, plus important pour l'observance que le nombre de comprimés. L'observance est nettement meilleure pour une ou deux prises quotidiennes que pour trois voire quatre. Or, il se trouve que les hypoglycémiants oraux, biguanides comme sulfamides, peuvent parfaitement être pris en deux prises matin et soir et que la prescription en trois prises, habituelle en France, n'a pas de justification pharmacologique. L'industrie pharmaceutique consciente du problème de l'observance dans les maladies chroniques, a développé des formes dites « monoprises » (Diamicron LM 30, Amarel) et des associations de principes actifs : Glucovance (association Daonil et Glucophage) et Avandamet ou Competact (associant glitazone et metformine) et Janumet (association Januvia, inhibiteur DPP IV et metformine).

Il importe enfin **d'aider le patient à ritualiser sa prise médicamenteuse**, en la rattachant à un geste habituel de la vie quotidienne. De ce point de vue, demander aux patients de prendre leur comprimé de sulfamide hypoglycémiant 30 minutes avant le début du repas, comme cela a été fait pendant fort longtemps, témoigne d'une absence totale de réflexion sur les règles élémentaires de l'observance.

Expliquer les prescriptions

En effet, plus de 50 % des patients diabétiques non insulinodépendants ne connaissent pas le nom de leurs médicaments et plus de 70 % ne connaissent pas les indications des diverses prescriptions. Il serait sûrement utile de spécifier sur l'ordonnance l'indication des différents médicaments en distinguant : médicaments pour le diabète, médicaments pour l'hypertension artérielle, médicaments pour le cholestérol, médicament pour fluidifier le sang, médicaments pour le cœur, etc.

Dans une étude, moins de 10 % des patients prenant des sulfamides hypoglycémiants savaient que leur traitement comportait un risque d'hypoglycémie ! Cette ignorance n'est pas sans risque iatrogène, d'autant que ces malades sont souvent amenés à consulter plusieurs médecins dont la communication n'est pas toujours parfaite… Il est donc essentiel que le malade ait sur lui un double de son ordonnance.

Il est, de plus, nécessaire de répondre à deux questions clés que le patient ne pose pas toujours lors de la consultation, mais dont il risque d'inventer ultérieurement la réponse : « Que dois-je faire si j'oublie de prendre mon comprimé ? » « Est-ce qu'un jour je pourrai arrêter mon traitement ? ».

Lors de séances d'éducation thérapeutique, un bon exercice pédagogique est d'apprendre au malade à rédiger un brouillon de son ordonnance avant la consultation d'un nouveau médecin.

Favoriser la motivation

Les médecins se plaignent généralement de **l'absence de motivation des diabétiques** non insulinodépendants. Le patient diabétique, comme tout un chacun, est motivé soit par la recherche du plaisir, soit par l'évitement du désagrément. L'annonce du diagnostic d'une maladie chronique incurable, comportant à long terme un risque de complications et nécessitant l'abandon de comportements quotidiens agréables au profit de nouveaux comportements plutôt moins agréables, ne peut être que source d'angoisse.

Aider le malade à se motiver, c'est chercher à transformer cette angoisse en énergie positive pour la résolution de problèmes. Une question préalable se trouve posée : quelle est la stratégie adoptée spontanément par le malade (« coping ») pour faire face au stress induit par la maladie ?

Nous utilisons tous trois stratégies:

- l'évitement, conséquence du déni ou refus conscient de la maladie (« moins j'y pense, mieux je me porte ! ») ;
- la stratégie émotionnelle, qui recourt à l'autosuggestion pour minimiser les risques. Le malade fait alors souvent appel à des croyances de santé, voire à des rituels comportementaux censés conjurer le sort…
- enfin, la stratégie de résolution de problèmes qui vise à analyser les risques, inventorier les solutions, fixer des objectifs…

Le sujet équilibré ayant des ressources psychologiques importantes utilise habituellement les trois stratégies, en donnant en l'occurrence la priorité à la stratégie de résolution de problèmes.

Mais, pour résoudre le problème posé par le diabète non insulinodépendant :

- encore faut-il que le **patient soit convaincu qu'il a un risque**. Cela suppose qu'il soit informé, sans dramatisation ni banalisation, ce qui n'est souvent pas le cas. Encore faut-il discuter avec le patient de sa représentation du risque. Il n'est pas sûr qu'un taux de morbi-mortalité annuel fourni par l'équation de Framingham ait une quelconque signification pour le patient…
- non seulement, le patient doit être convaincu qu'il a un risque, mais **il doit aussi être convaincu qu'on peut l'éviter**, ce qui suppose un certain rapport au temps, inaccessible au fataliste qui pense que tout est écrit ou à l'épicurien qui ne se préoccupe que de l'instant. Cela suppose également que le malade soit informé objectivement de l'efficacité des divers traitements ;
- il ne suffit pas d'estimer qu'il est possible d'éviter les complications de la maladie, **encore faut-il être convaincu qu'on peut personnellement les éviter**. Cela suppose que le malade se sente comptable de sa santé et se soit départi du

sentiment infantile que la responsabilité de sa santé appartient à d'autres (le conjoint, le médecin, le prêtre…).

■ enfin, pour adopter des changements de comportement, il faut **que le patient ait le sentiment que cela en vaut la peine**, ce qui ne sera à l'évidence pas le cas du patient déprimé. Une bonne estime de soi, des projets de vie, un support social, en particulier familial, important, sont autant d'atouts favorables.

L'histoire d'un épicurien

Monsieur G., diabétique de type 2 à l'âge de 35 ans, n'a jamais observé le moindre des conseils qui lui avaient été donnés. Il est, en revanche, régulièrement venu en consultation. Le diabète n'était bien équilibré que pendant les hospitalisations… Les complications sont apparues…

Entrant dans le service avec une suppuration du pied, il eut droit à un sermon moralisateur de Denise, l'infirmière. Une fois le pansement fait, il enfila son costume blanc et ses mocassins, et d'une démarche chaloupée, sortit acheter chez le fleuriste en face de l'hôpital, une rose qu'il vint offrir à Denise. Le lendemain, il était amputé.

Plusieurs années après, il expliquait en consultation entre deux séances de dialyse : « si nous décidons de partir ensemble aux Antilles dans 15 jours, je suis sûr que d'ici là mon pied va s'ouvrir et nous ne pourrons pas partir, mais si nous disons que nous partons maintenant, alors nous partons… »

Vivant au jour le jour, incapable de se projeter dans l'avenir, Monsieur G. est inapte à toute prévention.

Quatre styles relationnels

Reste que le prix n'est pas le même à payer pour tous et dépend notamment de la personnalité du patient. On peut de ce point de vue distinguer quatre styles relationnels selon le caractère extraverti ou introverti, dominant ou conciliant d'une personne :

- **le patient dominant extraverti dit « promouvant »**, supporte souvent mal l'image dévalorisante à ses yeux de la maladie chronique. Il est volontiers responsable d'associations ou d'institutions, et se montre souvent plus apte à s'occuper des autres que de lui-même ;
- **le malade dominant introverti dit « contrôlant »**, a besoin d'efficacité. Amateur de défis, il a souvent du mal à supporter les compromis imposés par la maladie chronique. En tout cas, c'est à lui de prendre les décisions et non aux soignants à sa place ;
- **le malade conciliant extraverti dit « facilitant »**, est souvent un convivial qui a du mal à agir différemment de son entourage. En général, il acquiesce à toutes les propositions médicales (« yes man ! »), mais n'en applique aucune…
- **enfin, le malade conciliant introverti dit « analysant »** est volontiers précis, méticuleux, attaché à ses habitudes, pouvant devenir obsessionnel ou céder à la chronicisation.

Cinq styles cognitifs

À côté de ces quatre types relationnels, on peut aussi distinguer cinq types cognitifs :

- **le rapide, voire impulsif** (pathologique : psychopathe), qui aura du mal à prendre le temps de réaliser l'autosurveillance et à tenir un carnet ;
- **le lent, réfléchi voire minutieux** (pathologique : obsessionnel), qui au contraire, notera tout méticuleusement et aura tendance à contrôler le résultat de la glycémie d'un doigt de la main droite par celui d'un doigt de la main gauche ;
- **le prudent, éventuellement craintif** (pathologique : phobique), terrorisé par le risque hypoglycémique ou par la moindre hyperglycémie ;
- **l'ouvert, parfois dispersé** (pathologique : hystérique), qui a beaucoup de mal à écouter et à entendre. Il perturbe pas mal l'éducation en groupe et a besoin de rigueur et d'autorité lors de consultations individuelles, de préférence avec « un grand professeur » ;
- **le rigoureux, à la limite rigide, volontiers ergoteur** (pathologique : paranoïaque) avec lequel il vaut mieux se montrer très professionnel sans chercher à discuter.

Les trois instances du « moi »

Finalement, chaque individu et donc chaque diabétique, est constitué de trois instances du « moi ».

- **le « moi » animal**, régi par les lois d'homéostasie biologique. C'est l'homéostasie de la glycémie qui est perturbé chez le patient diabétique ;
- **le « moi » rationnel**, qui tend à l'universalité, commun à tous les hommes de la planète, quelles que soient leur ethnie et leur culture. Il est régi par des lois d'homéostasie normative et, en ce qui concerne la médecine, par les recommandations issues de *l'evidence based medicine*. Le « moi » universel, qui est en chacun d'entre nous, est une fiction de la moyenne. Pour se convaincre de son existence, il suffit de constater comment, dans un groupe de diabétiques, alors que chaque personne a beaucoup de mal à adopter pour elle-même une attitude raisonnable, les autres tombent facilement d'accord collectivement pour lui proposer un comportement pertinent, guidé par la raison ;
- **la troisième instance du « moi » est, au contraire, émotionnelle**, proprement identitaire, à l'irréductible singularité. Elle est régie par des lois d'homéostasie thymique, visant à l'optimisation du plaisir, en tout cas à l'évitement du déplaisir.

Bien sûr, ces instances du moi ne sont pas indépendantes mais interdépendantes et hiérarchisées, la loi de l'homéostasie thymique l'emportant sur la loi d'homéostasie normative. Il est rationnel d'arrêter de fumer, mais il est raisonnable de continuer si l'arrêt du tabac provoque une dépression.

Enfin, il existe une quatrième instance du « moi », régulatrice, plus ou moins développée selon les individus, capable de négocier le meilleur compromis entre le « moi rationnel » et le « moi émotionnel » identitaire.

En miroir, le médecin se doit d'avoir plusieurs compétences :

- connaître parfaitement le traitement du « moi » animal et en cela il est un vétérinaire ;
- connaître les conclusions de l'evidence based medicine et leur degré d'application aux patients, et être capable de les lui expliquer, et en cela il est non seulement un thérapeute mais un pédagogue ;
- comprendre avec empathie l'identité et le vécu du patient, et en cela il doit être un psychologue.

Il doit encore se faire l'avocat des deux instances du « moi » rationnelle et émotionnelle, en développant les arguments de chacune sans oublier de se faire l'avocat du diable. Ainsi, il doit aider le patient à prendre conscience de cette dualité pour chercher avec lui le meilleur compromis. On dit souvent que l'éducation thérapeutique doit se terminer par un contrat. En vérité, il ne s'agit pas d'un contrat entre le patient et le médecin, mais d'un contrat entre le « moi » rationnel et le « moi » émotionnel du patient.

Accompagner les étapes du changement

Les psychologues comportementalistes (Prochaska et Di Clemente) ont individualisé **cinq étapes dans le changement** : l'indifférence, la réflexion, la préparation à l'action, le passage à l'action, enfin le maintien du nouveau comportement. Cette dissection a le mérite de mettre l'accent sur l'adéquation du comportement médical lors de chaque étape.

Au stade de l'**indifférence**, il importe moins de rappeler le risque que d'interroger le malade sur les raisons profondes de son indifférence. Le malade se sentira ainsi reconnu dans son identité et pourra éventuellement rentrer dans un processus psychologique de remise en cause des raisons de cette indifférence.

Au stade de la **réflexion**, il importe de soupeser avec le malade le pour et le contre du changement comportemental en ne minimisant surtout pas les arguments contre.

Le stade de **préparation** qui précède de quelques mois l'action, doit amener à discuter des modalités pratiques les plus opportunes pour :

Débuter l'**action**. Lorsque le malade adopte un nouveau changement de comportement, il ne faut surtout pas oublier de le féliciter et sûrement de lui témoigner une certaine admiration en évitant toute attitude paternaliste.

Enfin, pour assurer le **maintien du comportement**, il importe d'en rappeler les avantages mais aussi d'en discuter les difficultés et d'envisager les conduites à tenir en cas de rechute.

Changer la relation médecin-malade

Placer au centre de la relation médecin-malade dans la maladie chronique les difficultés à suivre le traitement suppose en réalité de changer la relation médecin-malade. L'absence de symptôme habituel au cours du diabète non insulinodépendant crée de plus une source de conflits relationnels structurels. En effet, la relation médecin-malade est harmonieuse lorsque le « corps subjectif » vécu par le malade et le « corps objectif » exploré par le médecin sont

concordants. La discordance est source de malentendus, qu'il s'agisse d'un malade qui souffre « partout depuis toujours », et dont l'examen et le bilan sont désespérément négatifs ou à l'inverse d'un malade qui ne se plaint que d'un « excès de bonne santé » et dont le bilan biologique révèle la catastrophe métabolique.

Changer la relation médecin-malade, c'est d'abord **éviter les contre-attitudes médicales**. On peut distinguer les principales contre-attitudes suivantes :

- **la résignation**, le médecin rappelle rituellement au malade les conseils hygiéno-diététiques, sachant qu'il ne les suit pas. Le malade sait d'ailleurs que le médecin le sait et le médecin sait que le malade sait… Par-delà « l'hypocrisie relationnelle » se noue un pacte tacite où l'un et l'autre attendent plus ou moins consciemment la survenue des complications, sans que le médecin ne se pose la vraie question : « pourquoi vient-il me voir alors qu'il ne suit aucun de mes conseils ? » et ne la pose avec tact à son patient. La résignation est souvent reprochée par les spécialistes aux médecins généralistes ;
- à l'inverse, un certain nombre de médecins, notamment spécialistes, croyant motiver leur patient, utilisent la **dramatisation** du type : « les cigarettes ou les jambes » qui est certes parfois efficace mais bien souvent renforce la politique de l'autruche ou fait fuir le patient ;
- à l'inverse, **la banalisation** consiste à minimiser les difficultés rencontrées par le malade pour modifier ses habitudes alimentaires ou son activité physique ou même prendre régulièrement ses comprimés ;

Le couple infernal banalisation-dramatisation

- La dramatisation

Exemple : « Votre diabète est mal équilibré, votre pression artérielle est à 15/9, votre LDL-cholestérol est à 1,60 g/L… Monsieur, vous êtes à risque de mort subite ! »

Ou encore : Une affiche pour les salles d'attente des cabinets des médecins généralistes proposait : « On peut prévenir le diabète, on peut prévenir ses complications, en tout cas on vous aura prévenu ! »

- La banalisation

« Je ne vous demande pas grand-chose : remplacer la charcuterie par les crudités, le beurre et la sauce bolognaise dans les nouilles par des herbes aromatiques. »

Le comble est obtenu par la **banalisation associée à la dramatisation**.

« Les carottes râpées et le fromage blanc à 0 %, sinon aveugle et cul-de-jatte ! »

- banalisation des contraintes et dramatisation des complications sont souvent, en fait, associées et verrouillent complètement la relation médecin-malade ;
- parfois vient s'ajouter un **jugement moralisateur** sur « l'absence de volonté du malade » ;
- enfin, les spécialistes hospitaliers pratiquent volontiers la **médicalisation biotechnologique** pour éviter la prise en charge psycho-sociale. Face au

déséquilibre du diabète, ils multiplient les hospitalisations de jour et les bilans riches d'examens complémentaires inutiles et inutilement répétés, quand ce ne sont pas des hospitalisations prolongées pour « cures », cures d'insuline à la pompe ou cures de régime basses calories, dont l'inefficacité à terme est aujourd'hui bien démontrée. Cette médicalisation biotechnologique va souvent de pair avec une forme d'indifférence : j'informe le patient des conséquences de sa maladie, je calcule son score de risque cardio-vasculaire, je lui énumère ce qu'il devrait faire, qu'il le fasse ou pas c'est son problème. Un de mes patients reçut ainsi une information stéréotypée, impersonnelle, rapide sur la nécessité dans les mois à venir de recourir à la dialyse. Il eut cette répartie brutale : « est-ce que vous avez également prévu les obsèques ? ». Comme quoi, informer un patient, ce n'est pas seulement dire ou lire un document, c'est lui dire ce qu'il peut entendre à un moment, faciliter l'expression de ses émotions et de ses interrogations, les reformuler, rediscuter avec lui l'information à plusieurs reprises, vérifier qu'il l'a bien comprise, si nécessaire recourir à l'aide de tiers. »

Ces contre-attitudes tiennent aux deux modèles culturels médicaux dominants : d'une part le modèle scientifique, qui nécessairement objective le patient mais qui n'est qu'une vision partielle du patient réduit à son animalité, d'autre part le modèle de la maladie aiguë grave, inadapté pour la prise en charge de la maladie chronique, comme l'a bien montré Jean-Philippe Assal. Les prises en charge de la maladie aigüe grave et de la maladie chronique s'opposent en effet point par point. L'objectif lors de la maladie aiguë grave est la guérison, alors que lors de la maladie chronique l'objectif ne peut être que l'amélioration voire la stabilisation ou la prévention des rechutes ou un simple accompagnement. La relation médecin-malade dans la maladie aiguë grave se fait sur un mode adulte-enfant. On dit que le malade donne sa confiance au médecin qui lui offre en retour compétence et dévouement. Dans la maladie chronique, au contraire, la relation est idéalement de type adulte-adulte, le malade ayant des croyances et des connaissances et devant acquérir des compétences. Lors de la maladie aiguë grave le malade est passif, alors qu'il est actif lors de la maladie chronique.

L'observance est excellente lors de la maladie aiguë grave, elle n'a pas de sens lors de la maladie chronique et doit être remplacée par le concept de difficultés à suivre le traitement (DAST).

Enfin, si l'angoisse est à calmer lors de la maladie aiguë, elle est à transformer lors de la maladie chronique ; il s'agit en effet de **transformer l'angoisse en force de motivation**. Les moments d'angoisse sont les moments privilégiés pour les changements comportementaux et donc pour l'éducation thérapeutique du patient.

Au cours du diabète de type 2, les moments principaux d'angoisse sont les suivants :

- **la découverte** de la maladie et l'annonce du diagnostic ;
- **le dépistage des premières complications** asymptomatiques (mais c'est déjà tard !) ;
- **l'aggravation** des complications et l'apparition des premiers symptômes (c'est bien trop tard !) ;

■ **l'heure de l'insuline.** Il s'agit ni de dramatiser en menaçant le malade des piqûres quotidiennes, ni de banaliser en insistant sur le caractère rapide et indolore de l'injection au stylo. Il s'agit d'utiliser l'angoisse du malade face à la piqûre quotidienne pour l'amener à mentaliser sa maladie, réévaluer ses comportements, pratiquer l'autocontrôle glycémique, définir des contrats d'objectifs qui amèneront après quelques mois le malade, si ce n'est à demander lui-même, du moins à accepter avec conviction, le recours aux injections d'insuline (*voir* encadré) ;

■ et bien sûr **les événements de vie** (décès d'un proche, naissance d'un petit enfant, départ à la retraite, etc.) amenant le malade à décider lui-même de changements comportementaux et à réclamer l'aide des soignants.

Motivés !

• Un leitmotiv revient dans la bouche des soignants pour caractériser les diabétiques non insulinodépendants : **« ils ne sont pas motivés ! »**. Pourtant il est un mot magique qui suscite brusquement la motivation du plus récalcitrant d'entre eux, une motivation même si forte qu'il convient de le prononcer avec circonspection et de l'entourer de périphrases, un mot que le patient redoute comme une sentence, un mot qui peut le faire fuir à tout jamais… ce mot c'est : « insuline ».

• En effet, le diabétique non insulinodépendant est en général **très motivé contre l'insuline**. Ce refus est la rencontre d'un désir (éviter les piqûres) et de croyances (« l'insuline fait grossir » « l'insuline provoque des comas hypoglycémiques » « quand on commence l'insuline, on ne peut plus l'arrêter ») s'exprimant en des représentations mortifères souvent violentes (drogue – dépendance – amputation – perforation – pénétration « elle se mélange avec mon intérieur »). Au point que l'injection d'insuline implique bien souvent pour le patient un changement qualitatif, comme une remise en cause de son identité. Si le diabétique de type 2 dit « j'ai du diabète » ou même plus souvent « j'ai un peu de diabète » ou « je fais du diabète », le diabétique insulinotraité dit « je suis diabétique ». De l'avoir à l'être, il y a l'angoisse du devenir… au risque de se perdre.

• L'**erreur du soignant** serait de répondre à cette motivation négative par le couple infernal « banalisation-dramatisation ». Banalisation : « l'injection ce n'est rien… avec le stylo cela ne prend que deux secondes montre en main… et en plus on ne sent rien ! » « allez tenez on en fait une tout de suite ! » ou même mieux « je m'en fais une avec vous ! » Dramatisation : « l'insuline ou les complications, il vous faut choisir ! »

Au contraire, **tout l'art du médecin consiste à aider le patient à utiliser sa motivation contre l'insuline** pour en faire une motivation pour l'amélioration du traitement : pour éviter l'insuline, un meilleur équilibre alimentaire ! Pour éviter l'insuline, une activité physique plus importante ! Pour éviter l'insuline, une prise plus régulière des comprimés ! Et pour mesurer le résultat de tous ces efforts, une autosurveillance glycémique régulière… Et si malgré les efforts consentis, le patient n'arrive pas à atteindre les objectifs glycémiques fixés en commun, il acceptera dans l'immense majorité des cas le recours à l'insuline. Mais cette acceptation se fera à son rythme, qui peut durer des mois, voire un ou deux ans…

le temps du travail d'acceptation, authentique travail de deuil. Parfois, il est même nécessaire de débuter par un contrat temporaire : insulinothérapie pendant un ou deux mois avec réévaluation des résultats glycémiques à l'arrêt systématique du traitement. Finalement et paradoxalement, les résultats sont souvent plus décevants chez les malades qui acceptent tout et avec lesquels, ce faisant, il n'y a rien à négocier…

Cette question de l' insulinothérapie du diabétique de type 2 est à notre avis au cœur de la problématique de la relation entre médecins généralistes et médecins spécialistes et entre médecins et paramédicaux.

La prescription d'une injection d'insuline au coucher associée aux hypoglycémiants oraux dans la journée, justifie l'avis d'un spécialiste, si nécessaire, l'aide d'une infirmière, idéalement une consultation diététique pour éviter ou limiter autant que possible la prise de poids après l'initiation de l'insulinothérapie. Par contre, elle ne justifie pas une hospitalisation. C'est le plus souvent une affaire de ville ! Une partie qui se joue à trois : le patient, le médecin généraliste et le spécialiste, **le but du jeu étant d'arriver à construire une alliance thérapeutique tripartite.** Tel est un des enjeux majeurs des réseaux diabète, avant l'heure des complications graves et l'entrée en scène de l'hôpital.

Il s'agit finalement de **partager le pouvoir avec le patient diabétique**. Pour ce faire, il faut proposer au patient des objectifs immédiats, notamment grâce à l'autosurveillance glycémique sans se contenter de l'objectif médical de l'HbA1c. Cet objectif doit être traduit pour le malade en objectif glycémique accessible immédiatement. Le sentiment de contrôler sa santé fait partie de la qualité de vie. Il est donc essentiel de discuter avec le malade des moyens thérapeutiques qu'il pourra mettre en œuvre lui-même en fonction des résultats de l'autosurveillance glycémique. On peut par exemple proposer un contrôle de la glycémie à jeun et de la glycémie avant le dîner une à deux fois par semaine, en précisant les objectifs à atteindre, en spécifiant que si ces objectifs ne sont pas atteints les contrôles doivent être plus fréquents, et en déterminant avec le patient les moyens à mettre en œuvre en termes de diététique, d'activité physique, de posologie d'hypoglycémiants oraux, notamment de sulfamides hypoglycémiants.

Finalement, améliorer l'observance du patient vis-à-vis de son traitement suppose d'améliorer l'observance du médecin vis-à-vis de son patient. Il s'agit en quelque sorte d'une révolution culturelle au cours de laquelle le médecin, centré sur le malade et non sur la maladie, doit devenir un spécialiste du changement comportemental, portant son intérêt plus sur les difficultés et les échecs que sur les succès.

La relation médecin/malade

On peut schématiquement reconnaître cinq types de relations médecin/malade :

- La relation verticale, autoritaire, infantilisante. Le médecin sait et ordonne, le malade doit obéir. C'est un modèle parent/enfant, quelle qu'en soit la variante

« papa qui gronde ou maman qui rassure ». Ce modèle est en fait assez adapté dans la maladie aiguë grave lorsque le malade est en situation régressive. Certains malades y trouvent leur compte, y compris dans la maladie chronique, car en régressant sur le mode infantile, ils évitent de se prendre en charge eux-mêmes et renvoient au prescripteur la responsabilité des résultats. Le prescripteur, assez satisfait lorsque l'HbA1c est bonne, n'est pas toujours d'accord lorsque l'HbA1c est à plus de 9 ou 10 % Certains patients témoignent de la faiblesse de leur volonté et réclament du médecin une ferme autorité. Plusieurs patients m'ont déclaré : « Le Professeur P. était sévère et m'attrapait souvent, mais je lui suis reconnaissant(e) car c'était pour mon bien ».

- À l'opposé de ce modèle paternaliste, autoritaire, ancien, se développe un modèle scientifique moderne, où le malade est objectivé comme animal biologique ou, mieux, animal biologique doué de raison. On l'informe, on lui explique, mais on est indifférent à sa personnalité, à ses difficultés, à ses croyances. Cette contre-attitude est renforcée chez les jeunes médecins qui confondent les soins et la recherche clinique. En effet, au cours de la recherche clinique, on demande au patient d'être transformé en « cobaye » et c'est bien pourquoi il est indispensable d'avoir son accord préalable.
- Le développement de cette objectivation des patients, parallèlement aux modifications des rapports sociaux marqués par un individualisme exacerbé, a son revers : l'objectivation du médecin et, plus généralement, des soignants, par nombre de patients. Pour eux, le médecin n'est plus qu'un technicien ou un prescripteur, voire un commerçant suspect… En conséquence, nombre des patients ne viennent pas à leur rendez-vous mais exigent ensuite un rendez-vous dans les « meilleurs délais », oublient ou jettent leur ordonnance, qu'un de mes patients appelait sa « commande ». Ce rapport d'objectivation mutuelle débouche inévitablement sur la judiciarisation de la médecine selon le modèle américain.
- Dans le mouvement qui a suivi mai 1968, s'est développé un courant post-moderne, relativiste, qui, au nom de l'égalité entre soignants et soignés, tend à remettre en cause le savoir et l'expertise des médecins, confrontés au savoir et à l'expertise des patients. Tout se vaut, car tout dépend du point de vue à partir duquel on se place. Ainsi, la rencontre entre un patient et un médecin n'est pas la rencontre entre un besoin et une compétence, mais la rencontre entre deux compétences et deux discours. Le relativisme post-moderne, confondant soignant et soigné, a été conforté par l'éthnomédecine, prenant la défense de la culture médicale locale contre la volonté dominatrice des cultures apportées par la colonisation au nom de l'universalisme.
- L'alternative est évidemment le développement d'un partenariat adulte/adulte où le médecin, grâce à l'empathie, comprend ce que vit le patient et lui permet de l'exprimer et où le patient, grâce à une éducation thérapeutique, comprend sa maladie et participe aux décisions thérapeutiques et à leur mise en œuvre. Parler de prise en charge globale, c'est comprendre qu'en tout patient, il y a un animal biologique mais aussi un être de raison, et un être d'émotions et de relations. Les étudiants en médecine, hélas, apprennent à prendre l'observation de l'animal biologique, mais sont démunis pour comprendre l'être psycho-social pourtant si essentiel dans la maladie chronique.

Pour en savoir plus

Anderson RM. Patient empowerment and the traditional medical model. Diabetes Care 1995 ; 18 : 412-15.
Assal JP. Traitement des maladies de longue durée : de la phase aiguë au stade de la chronicité – une autre gestion de la maladie, un autre processus de prise en charge. Encyclopédie Med Chir 1996 ; Thérapeutique : 25005, A 10.
Grimaldi A. et al. Traité de diabétologie. Flammarion 2005, Paris.
Grimaldi A., Observance et diabète de type 2, chap. 14, p. 474-79.
Lelord F, André C. Comment gérer les personnalités difficiles. Odile Jacob Ed., Paris 1996.
Prochaska JO. In search of how people change. Application to addictive behavior. Am Psychol 1992 ; 47 : 1102-14.
Rosenstock IM. Social learning theory and the health belief model. Health Educ 1988 ; 15 : 165-83.

14 Prise en charge des diabétiques : l'enseignement des grandes études contrôlées

› **1 point en moins d'hémoglobine A1c = 30 % de microangiopathie et d'artérite distale des membres inférieurs en moins, pour le diabétique de type 2 (UKPDS) comme pour le diabétique de type 1 (DCCT).**
› **1 point en plus d'hémoglobine A1c = 10 à 15 % de morbi-mortalité cardiovasculaire en plus (UKPDS).**

Face au **développement de la biotechnologie**, les grands essais randomisés visent à répondre aux questions des rapports bénéfice/risque – bénéfice/coût des nouveaux moyens d'exploration et de traitement. Parallèlement, ces essais permettent de réévaluer d'anciennes pratiques, car si la nouveauté n'est pas toujours un progrès, l'ancienneté n'est en effet pas toujours une qualité. En réalité, plus la médecine dispose de moyens pour explorer et pour traiter, plus le doute de principe et l'exigence de preuves se développent chez les professionnels comme chez les usagers et les financeurs.

L'*evidence based medicine*, ou **médecine basée sur les preuves,** est à l'origine des recommandations et des conférences de consensus qui se multiplient, parfois à l'excès.

Cependant, **la médecine basée sur les preuves ne saurait être un nouveau modèle médical**, de même que l'exercice de la médecine ne saurait se limiter à l'application de recommandations ; contrairement à ce que pensent et écrivent certains économistes de santé, le médecin ne sera jamais un ingénieur, il restera un artisan. Il y a à cela plusieurs raisons :

- **les grandes études,** même lorsque leur méthodologie est parfaitement rigoureuse, **n'excluent pas les biais d'interprétation.** Trop souvent, on fait dire à l'étude beaucoup plus que la réponse à la question posée. On extrapole abusivement en considérant comme prouvés tous les résultats collatéraux de l'étude. On considère comme validés les objectifs recherchés, même s'ils n'ont pas été atteints. On étend les conclusions à des populations qui ne correspondent pas aux critères d'inclusion…
- **les études randomisées ne peuvent couvrir l'ensemble du champ de l'exercice médical** qui repose et reposera toujours en grande partie sur des règles professionnelles. Par exemple, il n'est en rien prouvé qu'il faut examiner le fond d'œil et les pieds des diabétiques tous les ans plutôt que tous les deux ans… À la vérité, l'essentiel des preuves concerne surtout les erreurs à ne pas

commettre. De ce point de vue, on peut regretter que la réflexion qui avait été à l'origine des références médicales opposables (« il n'y a pas lieu de… ») n'ait pas été poursuivie ;

- **le médecin ne soigne pas des cohortes de patients, mais un patient** qui peut être très éloigné de la médiane du groupe étudié. De plus, ce patient peut avoir d'autres pathologies associées, et surtout sa prise en charge ne saurait se limiter à l'aspect biomédical, mais doit nécessairement comprendre une approche sociale et psychologique, tout particulièrement s'il est atteint de maladie chronique. Il suffit par exemple de comparer l'observance des patients lors d'une étude de recherche clinique et lors de la pratique quotidienne ;
- **enfin, l'éthique médicale,** reflétant les conceptions morales de la société en un moment et en un lieu donnés, **impose ses propres règles.** Ainsi il n'y a jamais eu et on peut penser qu'il n'y aura jamais d'étude randomisée visant à comparer le traitement par greffe rein-pancréas au traitement par greffe rénale isolée chez les diabétiques insulinodépendants arrivés au stade de l'insuffisance rénale terminale. En effet, plusieurs études de suivi ont montré la supériorité de la greffe rein-pancréas, non seulement en terme de qualité de vie, mais également en terme de durée de survie, si bien qu'il n'apparaît pas éthique aujourd'hui de ne pas proposer une greffe rein-pancréas à un diabétique insulinodépendant arrivé au stade d'insuffisance rénale terminale en l'absence de contre-indication chirurgicale.

Cela dit, jusqu'à ces dernières années, l'innovation biotechnologique a été lente en diabétologie, si bien que les grands essais cliniques ont surtout porté sur la comparaison des stratégies thérapeutiques que ce soit dans le diabète de type 1 ou dans le diabète de type 2 : quel objectif d'équilibre glycémique (HbA1c) pour quel risque ? Quel bénéfice de l'éducation thérapeutique et de l'autocontrôle glycémique ? Quel médicament choisir en première intention dans le traitement du diabète de type 2 ? Quel bénéfice du traitement antihypertenseur ? Quels objectifs lipidiques ?

Passons en revue quelques grandes études, en particulier le DCCT et l'UKPDS, en cherchant à distinguer les preuves, les biais d'interprétation, les conclusions pratiques et les questions éthiques.

L'étude du DCCT *(diabetes control and complications trial)*

Publiée en 1993 dans le New England Journal of Medicine, cette étude portait sur plus de 1 400 DID, répartis en deux groupes : 700 dans le groupe « traitement intensif » par multiples injections ou pompe (HbA1c ≈ 7 %) et 700 dans le groupe « traitement conventionnel » (HbA1c = 9 %).

Elle a parfaitement **démontré le bénéfice de l'équilibre du diabète** sur les complications de microangiopathie au cours du diabète de type 1. La démonstration a été à ce point évidente que l'étude a été arrêtée prématurément après 6 ans – au lieu de 10 ans. Elle a permis de **quantifier le bénéfice** en précisant qu'un abaissement de 1 point d'HbA1c permet de diminuer le risque d'apparition ou d'aggravation de la microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) de 30 %.

En revanche, les résultats de cette étude ont donné lieu à deux biais d'interprétation :

- d'une part, sous prétexte que l'objectif initialement fixé était la normalisation de l'HbA1c, et bien qu'il n'ait pas été atteint, certains ont conclu que pour obtenir un bon équilibre du diabète (HbA1c en moyenne à 7,2 %), il fallait viser la normalisation de l'HbA1c (c'est-à-dire moins de 6 %) ;
- d'autre part, dans la mesure où l'abaissement de l'HbA1c a entraîné une augmentation inversement proportionnelle des hypoglycémies sévères, plusieurs auteurs ont cru qu'il était démontré que tout abaissement de l'HbA1c s'accompagnait inexorablement d'une augmentation des hypoglycémies. Pourtant, cette question n'était pas l'objet de l'étude et en réalité, durant son déroulement, on avait constaté une grande disparité en matière d'hypoglycémies sévères entre les différents centres et entre les patients. D'autres études non contrôlées non randomisées, laissent entendre que l'augmentation des hypoglycémies sévères lors de l'abaissement de l'HbA1c n'est observée qu'à partir d'un seuil d'HbA1c donné, variable selon les patients, mais se situant le plus souvent autour de 7,5 %. La démonstration reste à apporter.

Les conséquences du DCCT pour la pratique clinique ont été considérables, puisque cette étude a permis de définir le « gold standard » de l'optimisation de l'insulinothérapie au cours du traitement du diabète de type 1 (traitement par pompe ou par au moins 3 injections par jour, avec au moins 4 autocontrôles quotidiens, éducation intensive, suivi rapproché par diabétologues et paramédicaux).

La prévention de la microangiopathie suppose une HbA1c aussi basse que possible, avec un accord consensuel international pour estimer qu'un diabétique insulinodépendant ayant une HbA1c inférieure à 7,5 %, doit être considéré comme bien équilibré.

Enfin, cette étude a posé un double problème éthique :

- d'une part, comment pouvait-on accepter de laisser délibérément les patients diabétiques du groupe contrôle mal équilibrés ? Si cela ne choquait pas à l'époque les diabétologues américains, cela était déjà considéré comme inacceptable par de nombreux diabétologues européens ;
- d'autre part, comment pouvait-on proposer à des patients diabétiques insulinodépendants de rechercher la normalisation de l'HbA1c pendant 10 ans ? Pour beaucoup de diabétologues (et de diabétiques), il était évident qu'une telle pratique ne pouvait qu'entraîner des hypoglycémies sévères répétées. Ce fut d'ailleurs le cas, au point que les promoteurs du DCCT durent modifier les critères d'inclusion en excluant les patients ayant des antécédents d'hypoglycémies sévères répétées.

En conclusion, cette analyse montre bien le **hiatus inévitable** qui existe **entre la recherche clinique**, aussi rigoureuse soit elle, et la pratique clinique. Ceux qui crurent naïvement qu'il suffisait d'appliquer à tous les patients sans discernement la méthodologie du DCCT, en oubliant que pour participer à une étude, il faut d'abord être volontaire, en firent l'amer constat.

L'étude EDIC

Les patients de l'étude DCCT ont été suivis plus de 10 ans après l'étude. L'HbA1c des deux groupes s'est rapprochée. Elle est passée de 7,2 à 7,8 % dans le

groupe « traitement intensif » et de 9 à 7,9 % dans le groupe « contrôle ». Pourtant, la différence de microangiopathie, loin de diminuer n'a fait que s'accroître, témoignant pour ce niveau de contrôle d'HbA1c, d'une mémoire persistante de l'hyperglycémie. Surtout, la différence en terme de macroangiopathie et de morbimortalité cardiovasculaire, est devenue très significativement différente soit 42 % en moins d'infarctus dans le groupe « traitement intensif ». Bien sûr, ces résultats n'ont pas la même valeur que ceux obtenus pendant l'étude. Ils laissent cependant entendre que le contrôle glycémique a une action très favorable sur le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1 en prévention primaire, devenant hautement significatif après un suivi de plus de 10 ans.

L'étude UKPDS *(United Kingdom prospective study)*

L'interprétation des résultats de l'étude UKPDS doit être encore plus prudente (*voir* encadré). Cette étude, portant sur plus de 4 500 diabétiques de type 2 suivis pendant 10 ans, répartis en 4 groupes (régime, sulfamides, biguanides, insuline) **a apporté la preuve** qu'en matière de prévention de la microangiopathie, le bénéfice de l'équilibre glycémique était comparable dans le diabète de type 2 et dans le diabète de type 1.

Elle a également montré que le bénéfice était plus faible en ce qui concerne la macroangiopathie et en particulier la prévention primaire de l'insuffisance coronaire (− 16 % d'infarctus du myocarde dans les groupes traités par sulfamides ou insuline versus le groupe contrôle traité par régime seul), confirmant en cela les études prospectives de cohortes, qui avaient montré qu'à 1 point d'HbA1c en plus, correspondait une augmentation de 10 à 15 % de la morbi-mortalité cardiovasculaire sur 10 ans. Le suivi des patients cinq ans après la fin de l'étude (post UKPDS) a montré, comme dans le DCCT, un bénéfice significatif en matière de morbi-mortalité cardiovasculaire dans le groupe « traitement dit intensif », montrant encore une fois un bénéfice du traitement de l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 2 en prévention primaire, après une durée de plus de 10 ans.

L'UKPDS a encore montré que la metformine chez les sujets obèses, avait un bénéfice cardiovasculaire important (− 39 % d'infarctus du myocarde), indépendant de son efficacité hypoglycémiante. Enfin, elle a montré que les sulfamides hypoglycémiants comme l'insuline n'augmentaient pas le risque cardiovasculaire du moins en prévention primaire.

Biais d'interprétation

Cela dit, cette étude a donné lieu à de **nombreux biais d'interprétation**. L'UKPDS n'a en rien défini la stratégie d'optimisation thérapeutique du diabète de type 2, ce qui n'était d'ailleurs pas son objet. Il s'agissait initialement d'une étude de comparaison de monothérapies. Or la monothérapie, dans l'immense majorité des cas, n'a pu être poursuivie tout au long de l'étude, compte tenu de l'évolution spontanée de la maladie, marquée par une défaillance insulinosécrétoire responsable d'une augmentation d'environ 0,2 point d'HbA1c par an et ce dans tous les groupes thérapeutiques. Si bien qu'à la fin de l'étude, moins de 25 % du groupe sulfamides en monothérapie, moins de 13 % du groupe metformine en monothérapie et moins de 10 % du groupe régime seul obtenaient

une HbA1c inférieure à 7 %. De fait, à la fin de l'étude, les groupes avaient une fâcheuse tendance à se ressembler, si bien que la différence d'HbA1c entre le groupe contrôle dit « conventionnel » et les groupes interventionnels dits « intensifs » était inférieure à 0,6 % !

Problèmes éthiques

Cette étude pose également des problèmes éthiques. En effet, de 1977 à 1990, était considérée comme un échec de la monothérapie pour le groupe régime seul comme pour les groupes interventionnels, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 15 mmol/L (soit 2,70 g/L !). Qui considérerait aujourd'hui comme éthique de laisser des patients diabétiques de type 2, sous régime seul ou en monothérapie, avec des glycémies à jeun supérieures à 2 g/L ?… C'est d'ailleurs pourquoi les auteurs durent modifier leur protocole en 1991 en permettant des associations thérapeutiques plus précoces.

En conclusion, l'UKPDS a confirmé le bénéfice du traitement hypoglycémiant et a montré l'intérêt particulier de la metformine, mais n'a pas permis de définir la stratégie thérapeutique optimale dans le diabète de type 2 face à la défaillance insulinosécrétoire progressive qui caractérise la maladie.

Épidémiologie des complications du diabète lors de l'UKPDS

Dans les 10 premières années suivant le diagnostic de diabète de type 2, ce sont les complications de macroangiopathie qui ont prédominé : 22 % des patients ont eu au moins une complication de macroangiopathie (infarctus du myocarde, angor ou accident vasculaire cérébral) contre 12 % seulement une complication de micro-angiopathie.

L'incidence de la mortalité, toutes causes confondues, était de l'ordre de 15 ‰ patient-années, soit 57 % de décès cardiovasculaires, 24 % de décès en rapport avec le cancer et seulement 0,2 % en rapport avec une insuffisance rénale.

Les études ACCORD, ADVANCE et VADT

Lors du Congrès de l'Association Américaine du Diabète de 2008, trois études ont été rapportées concernant les effets du traitement de l'hyperglycémie sur le risque de survenue d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et de décès d'origine cardiovasculaire. Ces études étaient attendues avec un extrême intérêt, car quelques mois auparavant, l'une d'entre elles, l'étude ACCORD, portant sur 10 251 patients diabétiques de type 2, avait du être arrêtée prématurément au bout de 3 ans ½ , car les patients du groupe « traitement intensif de la glycémie » avaient certes bénéficié d'une diminution significative des infarctus du myocarde non mortels de 24 %, mais avaient présenté une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire de 35 % avec une augmentation significative de mortalité toute cause de 22 %, soit 257 décès versus 207. Cette surmortalité importante lorsqu'elle est exprimée en risque relatif, apparaît moins dramatique que lorsqu'elle est exprimée en valeur absolue,

puisque la mortalité est de 1,41 % par an dans le groupe « traitement intensif » contre 1,14 % par an dans le groupe « contrôle ». Il s'agissait dans les deux groupes de patients de 62 ans, en surpoids (93 kg) ayant 10 ans de diabète et une HbA1c à 8,3 % au début de l'étude. Les malades étaient majoritairement à haut risque cardiovasculaire, 35 % avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, 86 % prenaient un traitement antihypertenseur, 62 % avaient un traitement hypolipémiant. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes, en dehors du traitement hypoglycémiant. Lorsqu'on compare le traitement intensif au traitement standard, il n'y avait pas de différence majeure en matière de prescription de metformine et d'insulinosécréteurs. En revanche, les glitazones étaient prescrites dans 92 % des cas des patients sous « traitement intensif » contre 58 % des patients du groupe « traitement standard ». Les incrétines étaient prescrites chez 18 % des patients du groupe « intensif » contre 5 % des patients du groupe « standard », 77 % des patients du groupe « intensif » recevaient de l'insuline contre 55 % des patients du groupe « standard », 60 % des patients du groupe « intensif » faisaient 3 à 5 injections par jour contre 34 % du groupe « standard ». Résultat : l'HbA1c du traitement « intensif » s'est abaissé en quelques mois de 8,3 à 6,5 % pour atteindre en fin d'étude 6,4 %, tandis que dans le groupe « contrôle » l'HbA1c a baissé progressivement pour se maintenir ensuite autour de 7,5 %.

Les deux autres études - ADVANCE, ayant porté sur 11 140 patients diabétiques de type 2, et l'étude des VETERANS, ayant porté sur 1 791 patients à haut risque cardiovasculaire - n'ont pas confirmé ce résultat.

Dans l'étude ADVANCE, l'HbA1c du groupe « traitement intensif » a atteint l'objectif de 6,5 % vs 7,5 % dans le groupe « contrôle ». Dans l'étude des VETERANS (VADT), le groupe « intensif » a atteint 6,9 % vs 8,4 % dans le groupe « contrôle ». Aucune de ces deux études n'a montré de surmortalité dans le groupe « traitement intensif ».

Encore faut-il expliquer la différence des résultats entre ces trois études. Pourquoi a-t-on observé une augmentation de la mortalité dans l'étude ACCORD ? Remarquons d'abord que la mortalité globale, notamment celle du groupe « contrôle » était plus faible dans l'étude ACCORD que dans l'étude ADVANCE (1,14 % vs 1,92 %). Cette différence s'explique sûrement par le bénéfice du traitement intensif de la pression artérielle et du cholestérol dans les autres plans factoriels que comporte l'étude ACCORD et dont les résultats seront connus en 2010. Le point essentiel est que l'étude ACCORD était la seule à avoir pour objectif une HbA1c inférieure à 6 %, ce qui n'est proposé à ce jour par aucune recommandation nationale ou internationale. L'objectif était même plus strict, puisqu'il était précisé que si la glycémie à jeun atteignait ou dépassait 1 g/l, ou si la glycémie 2 heures après le début du repas atteignait ou dépassait 1,40 g/L, il fallait intensifier le traitement même si l'HbA1c était inférieure à 6 %. Comme on pouvait s'y attendre, il y eut trois fois plus d'hypoglycémies dans le groupe « traitement intensif » que dans le groupe « contrôle ». Au bout de 3 ans ½, 10,5 % des patients du groupe « traitement intensif » avaient fait une hypoglycémie sévère nécessitant une assistance médicale, contre 3,5 % des patients du groupe « contrôle ». Or si l'hypoglycémie même sévère, est en général bénigne chez les diabétiques n'ayant pas de risque coronarien, il n'en va pas de même chez les patients à haut risque cardiovasculaire. On a de fait enregistré une

surmortalité chez les patients ayant fait une hypoglycémie sévère : 2,8 % vs 1,3 % par an dans le « groupe intensif » et 4,9 % vs 1,1 % dan le groupe « standard ». Cependant, il existait également une différence de mortalité chez les patients n'ayant pas fait d'hypoglycémie. On peut seulement faire remarquer que la répétition des hypoglycémies entraîne une non perception de l'hypoglycémie, et qu'il est probable que les patients traités avec une telle agressivité ont dû faire des hypoglycémies nocturnes fréquentes et méconnues qu'auraient pu déceler des enregistrements continus de la glycémie (holters glycémiques).

Par ailleurs, le recours aux insulinosécréteurs insuline et sulfamides, associés aux glitazones ainsi que la répétition des hypoglycémies, ont entraîné une prise de poids importante chez nombre de patients dont l'IMC moyen à l'entrée dans l'étude était de 32. Vingt huit pour cent des patients du groupe « traitement intensif » avaient pris plus de 10 kg en 3 ans ½, contre 14 % du groupe « contrôle ». Là encore, on ne connaît pas le nombre de patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil.

Quoiqu'il en soit, une analyse comparative des différents médicaments n'a pas permis d'incriminer la responsabilité d'une classe médicamenteuse particulière dans la survenue de la mortalité en dehors des hypoglycémies. En particulier, les glitazones ne semblent pas pouvoir être mises en cause.

Le principal résultat de l'étude ADVANCE est la réponse qu'elle a apportée à l'étude ACCORD, en montrant une absence de surmortalité chez les patients du groupe « traitement intensif » qui avaient obtenu une HbA1c à 6,5 %. Par contre, cette étude, qui comparait un traitement intensif comportant du gliclazide associé aux autres hypoglycémiants, à un traitement moins intensif comprenant les mêmes classes médicamenteuses mais sans le gliclazide, a donné lieu à de nombreux biais d'interprétation. Elle a montré que le traitement intensif, qui permettait d'obtenir une HbA1c à 6,5 %, entraînait une diminution significative de 10 % d'un critère combiné associant des événements macrovasculaires et microvasculaires. En réalité, il n'y a pas eu de bénéfice sur les événements macrovasculaires, ni d'ailleurs en première analyse sur des événements de rétinopathie, mais essentiellement un gain significatif de 21 % en termes d'apparition ou d'aggravation de la néphropathie. L'existence d'un critère combiné, mélangeant micro et macroangiopathie, n'a pas de pertinence physiopathologique et clinique, et surtout ne figurait pas dans le protocole de l'étude publié dans la revue Diabetologia en 2001.

Par ailleurs, il est totalement abusif de conclure que le gliclazide est responsable du résultat positif de l'étude, dans la mesure où il ne s'agissait en aucune façon d'une comparaison de médicament mais seulement d'une comparaison de stratégie. Dans le groupe « traitement intensif », 90 % recevaient du gliclazide. Dans le groupe « contrôle », 57 % recevaient un autre sulfamide hypoglycémiant. La metformine était prescrite chez 74 % des patients du groupe « traitement intensif » contre 67 % des patients du groupe « contrôle », les glitazones dans 17 % du groupe « intensif » contre 11 % du groupe « contrôle », l'acarbose à 19 % contre 13 % du groupe contrôle, l'insuline dans 40 % du groupe « intensif » contre 24 % du groupe « contrôle », Aspirine, statines et antihypertenseurs étant prescrits de façon identique dans les deux groupes.

En conclusion, à ce jour il n'est pas démontré formellement qu'améliorer l'équilibre glycémique diminue la morbimortalité cardiovasculaire, même si les

données épidémiologiques permettent de conclure qu'un point d'HbA1c en plus correspond à une augmentation de 10 à 15 % de morbidité cardiovasculaire. Par contre, l'analyse des sous groupes a montré dans les trois études que les patients qui tiraient bénéfice cardiovasculaire du traitement intensif de la glycémie étaient ceux qui à l'entrée de l'étude étaient en prévention primaire, avec un diabète moins ancien et une HbA1c meilleure. On retrouve là les résultats observés lors du suivi des patients du DCCT et de l'UKPDS. Ces résultats posent le problème du rôle exact de l'hyperglycémie dans la pathogénie de l'athérosclérose. On peut penser que l'hyperglycémie intervient essentiellement en favorisant la glyco-oxydation de la matrice extracellulaire, c'est-à-dire en quelque sorte le vieillissement de la paroi artérielle à l'origine de la médiacalcose. Ceci pourrait expliquer qu'un bénéfice du traitement intensif de la glycémie ne soit observé qu'après de nombreuses années, et qu'à l'inverse, lorsqu'il existe des lésions calcifiées, on ne peut plus espérer de bénéfice d'un traitement intensif de la glycémie. De nouvelles études sont donc nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Hypertension artérielle et diabète

En revanche, au moins huit études (UKPDS, HOT, SYST-EUR, FACET, ABCD, MIDAS, ASCOT-BPLA et ADVANCE) ont **démontré de façon convergente le bénéfice important du traitement antihypertenseur vis-à-vis du risque de micro- et de macroangiopathie diabétiques**.

En la matière, l'évidence based medicine a suivi les méandres des études d'intervention en n'oubliant pas que ces études n'existent que parce qu'elles sont en général financées par l'industrie.

La première étude, UKPDS, a montré que, le contrôle de la pression artérielle (pression artérielle à 140/82 mmHg vs 161/94 mmHg) entraînait une réduction significative de 30 % de la mortalité due au diabète, de 44 % des accidents vasculaires cérébraux, de 56 % de l'insuffisance cardiaque, mais aussi de 37 % des complications microvasculaires et de 47 % de la détérioration de la vision. Notons qu'en 1987, les auteurs de l'UKPDS n'avaient pas trouvé inacceptable de se contenter d'une pression artérielle inférieure à 180/105 mmHg pour le groupe de patients diabétiques témoins. On n'a observé ni seuil tensionnel ni courbe en J.

L'étude HOT, ayant porté sur 18 590 patients âgés de 50 à 80 ans, dont 1 601 diabétiques, a montré que l'abaissement de la pression artérielle diastolique de 90 à 80 mmHg réduisait de moitié le nombre d'événements cardio-vasculaires majeurs et au tiers la mortalité cardio-vasculaire chez les patients diabétiques, alors que la réduction n'était pas significative chez les non diabétiques.

De même, l'étude SYST-EUR avec la nitrendipine a montré une réduction de moitié des accidents vasculaires cérébraux et des événements cardiovasculaires chez les diabétiques et pas chez les non diabétiques. *Le message est donc simple : il est essentiel d'abaisser de façon importante la pression artérielle chez les diabétiques, le gain étant deux fois plus important que chez les non diabétiques*.

ASCOT-BPLA et ADVANCE ont montré un bénéfice significatif en terme d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire, une différence significative de 2,7 mmHg de systolique et 1,9 mmHg de diastolique pour l'étude ASCOT-BPLA, et de 5,6 mm Hg de pression systolique et 2,2 mmHg de pression diastolique pour l'étude ADVANCE. À partir de l'ensemble de ces

études, les recommandations définissent comme seuil d'intervention et comme objectif une pression artérielle inférieure à 130/80 mm Hg.

HOT pour la Félodipine, SYST-EUR pour la Nitrendipine, puis VALUE et ASCOT-BPLA pour l'Amlodipine, ont fait justice des études précédentes (FACET, ABCD, MIDAS), qui avaient jeté la suspicion sur une possible augmentation du risque cardio-vasculaire par les dihydropyridines.

L'étude HOPE, en montrant une réduction de 25 % de la morbi-mortalité cardio-vasculaire grâce à 10 mg de Ramipril ajoutés au traitement classique des facteurs de risque cardio-vasculaire, a donné une place particulière aux IEC.

L'importance du blocage du système rénine – angiotensine a été confortée par l'étude LIFE avec le Losartan. Contrairement à l'étude UKPDS qui n'avait pas montré de différence entre le Captopril et l'Aténolol, l'étude LIFE a montré, pour une pression artérielle identique, une supériorité en terme de morbi-mortalité cardio-vasculaire du Losartan sur l'Aténolol. De ces deux études, est sorti le concept de la nécessité du blocage du système rénine angiotensine en utilisant des doses fortes d'IEC ou de sartan (10 mg de Ramipril ou 100 mg de Losartan, qui depuis ont été commercialisés respectivement par les laboratoires Sanofi-Aventis et MSD). Il importe toutefois de remarquer que dans l'étude LIFE, 70 % des patients recevaient en association un diurétique thiazidique. Il a fallu attendre 2002 l'étude ALLHAT pour que soit démontré ou plutôt redémontré le rôle majeur des diurétiques thiazidiques dans le traitement de l'hypertension artérielle. Les diurétiques doivent même être un traitement de première intention chez le sujet de race noire.

Dans l'étude ALLHAT en monothérapie, les diurétiques étaient supérieurs à l'IEC le Lisinopril. En effet, physiologiquement, le système rénine angiotensine joue un rôle mineur dans la régulation de la pression artérielle. Ce n'est qu'en cas de déplétion sodée que le système rénine angiotensine joue un rôle important et que son inhibition est responsable d'une baisse significative de la pression artérielle. Il est donc logique d'associer presque systématiquement les IEC ou les sartans à un régime sans sel, ou mieux à un traitement diurétique thiazidique. En même temps, l'étude ALLHAT montrait que les diurétiques thiazidiques n'étaient pas contre-indiqués chez les diabétiques. Par contre, l'étude ALLHAT a montré le rôle délétère des alpha bloquants, majorant le risque d'insuffisance cardiaque. Non seulement, les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais l'étude VALUE (2004) a montré l'intérêt d'augmenter si nécessaire la posologie de 12,5 à 25 mg par jour, ce qui a permis d'obtenir une pression artérielle inférieure à 140/92 mmHg chez plus de 50 % des patients de cette étude.

Y a-t-il un bénéfice des sartans par rapport aux IEC ? Deux méta-analyses et l'étude ON TARGET, n'ont pas montré de différence de bénéfice cardiovasculaire ou rénal des sartans vis-à-vis des IEC. Il est donc logique et conforme aux règles de bonnes pratiques, de prescrire d'abord un IEC, moins cher, et de réserver la prescription d'un sartan, plus cher, qu'en cas d'intolérance aux IEC (toux ou allergie). Selon le Médecin Conseil National de la Sécurité Sociale, le Professeur Hubert ALLEMAND, le remplacement systématique des sartans par des IEC permettrait d'économiser 850 millions d'euros à la Sécurité Sociale.

Enfin, l'étude VALUE comme les études HOPE, CAPP, LIFE, ont montré que les médicaments bloqueurs du système rénine angiotensine (IEC, sartans) diminuaient

d'environ 25 % l'apparition de nouveaux diabètes par rapport aux diurétiques thiazidiques et aux bêta bloquants et même aux dihydropyridines.

Toutefois l'étude DREAM, chez des patients intolérants aux hydrates de carbone, non hypertendus, n'a pas montré de bénéfice du ramipril à 15 mg dans la prévention du diabète, bien que le ramipril ait entraîné une amélioration des glycémies après charge en glucose.

En conclusion, l'*evidence based medicine* permet de proposer les recommandations suivantes :

- l'objectif chez un patient diabétique est une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg ;
- les inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC ou sartans en cas d'intolérance aux IEC) sont indiqués chez le prédiabétique présentant un syndrome métabolique, chez le diabétique ayant une microalbuminurie ou une albuminurie, chez l'insuffisant cardiaque. Ils doivent être prescrits à doses fortes sous surveillance de la créatininémie et de la kaliémie ;
- on a intérêt à les associer à un diurétique thiazidique en commençant par 1 cp à 12,5 mg puis en augmentant à 25 mg par jour. Les diurétiques thiazidiques doivent être choisis préférentiellement aux diurétiques de l'anse (Furosémide) à réserver en cas d'insuffisance rénale (il n'est plus déconseillé d'associer lors de l'insuffisance rénale, thiazidiques et furosémide) ;
- il faut souvent chez le diabétique recourir à une trithérapie. Il est alors logique d'associer une dihydropyridine en respectant la règle des synergies. On distingue en effet deux « paniers » d'antihypertenseurs :
  - dans le premier panier, il faut ranger les bêta bloquants, les IEC et les sartans ;
  - dans le deuxième panier, il faut ranger les diurétiques et les dihydropyridines. La règle de la trithérapie proposée par le Professeur Xavier Girerd, est d'associer un médicament du panier 1 et deux du panier 2 ;
- les bêta-bloquants ne sont pas contre indiqués chez les diabétiques. Ils restent notamment indiqués en première ligne en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde.

Facteurs de risque lipidiques

Enfin, en ce qui concerne les facteurs de risque lipidiques, force a été de se contenter de l'analyse des sous-groupes de patients diabétiques inclus dans les études 4 S, WOSCOPS, LIPID et VA-HIT. On dispose maintenant de l'analyse des groupes de diabétiques importants inclus dans les études HPS et TNT et d'une étude réalisée spécifiquement chez des patients diabétiques (CARDS) avec l'Atorvastatine. On attend prochainement le résultat de l'étude FIELD avec le fénofibrate. Ces études apportent des résultats convergents :

- les diabétiques bénéficient autant que les non diabétiques du traitement hypolipémiant ;
- les statines sont efficaces pour diminuer le risque cardio-vasculaire au cours du syndrome métabolique et plus généralement réduisent le risque cardio-vasculaire, indépendamment du taux de LDL cholestérol (si celui-ci est supérieur

à 0,70 g/L). Toutefois, l'étude VA-HIT a montré un bénéfice identique du gemfibrozil chez les patients ayant un LDL cholestérol inférieur à 1,40 g/L avec des triglycérides supérieurs à 1,50 g/L et un HDL cholestérol inférieur à 0,40 g/L. Dans la mesure où le risque cardiovasculaire des diabétiques est élevé, les seuils de prescription d'une statine ont été abaissés à un LDL supérieur ou égal à 1,60 g/L en l'absence d'autre facteur de risque, un LDL supérieur ou égal à 1,30 g/L en présence d'un facteur de risque, un LDL supérieur ou égal à 1 g/L en présence de deux facteurs de risque ou plus. En cas de risque cardio-vasculaire très élevé, l'objectif est de ramener le LDL cholestérol autour de 0,70 g/L.

Reste que toutes ces études ont montré que les diabétiques traités gardaient un risque résiduel important, se situant au niveau des non diabétiques non traités, y compris avec des doses fortes de statine telles que 40 mg de simvastatine dans HPS, 80 mg d'atorvastatine dans TNT. Ce risque résiduel pose donc la question suivante : faut-il avoir un objectif encore plus bas de LDL cholestérol pour les diabétiques ? faut-il au contraire chercher à améliorer l'anomalie qualitative des lipoprotéines des diabétiques (augmentation des LDL petites et denses, augmentation des grosses VLDL, diminution des HDL 2 et 3) ? Il y aurait donc une place spécifique pour l'association statine + fibrate sous surveillance des CPK en raison du risque accru de rhabdomyolyse, quoique lors de l'étude FIELD, l'association simvastatine – fénofibrate fréquente, n'ait pas eu d'effet délétère). Le bras lipidique de l'étude ACCORD vise à comparer un traitement par statine à un traitement associant statine et fibrate. L'étude est en cours. Son résultat est attendu pour 2010.

Traitement intensif de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire : étude STENO 2

L'étude STENO 2 est une étude emblématique de la diabétologie. Il s'agit d'une étude monocentrique, portant sur 162 diabétiques de type 2 microalbuminuriques, âgés de 55 ans, randomisée en deux groupes de 80 patients suivis pendant une durée de 8 ans. Un groupe recevait un traitement intensif de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire, alors que l'autre groupe recevait le traitement standard suivant les recommandations. La différence entre les groupes a été maintenue tout au long de l'étude, avec par exemple une diminution de la consommation de graisses saturées de 10 % dans le groupe « intensif » vs 4 % dans le groupe « contrôle », une prescription de statine chez 57 des 80 patients du groupe « intensif » contre 14 des 80 patients du groupe « contrôle », une prescription d'IEC chez 58 patients du groupe « intensif » contre 35 du groupe « contrôle », des ARA 2 chez 53 patients du groupe « intensif » contre 32 patients du groupe « contrôle », l'association des deux, IEC et ARA 2, chez 19 patients contre 0 patient, un inhibiteur calcique chez 24 patients du groupe « intensif » contre 12 patients du groupe « contrôle », l'aspirine chez 58 patients du groupe « intensif » contre 35 patients du groupe « contrôle ».

Résultat : les événements cardiovasculaires ont été réduits de 53 %, soit 33 vs 85. La différence était significative, qu'il s'agisse des infarctus, des revascularisations coronaires, des AVC, des amputations, des revascularisations des artères des membres inférieurs.

La limite de cette étude concernait le contrôle glycémique. L'HbA1c était à 8,5 % au début de l'étude. Elle s'est abaissée de 0,5 point dans le groupe « traitement intensif » et a augmenté de 0,2 point dans le groupe « traitement conventionnel ».

L'étude STENO 2 a donc montré l'importance du bénéfice cardiovasculaire de la trithérapie IEC, statine, aspirine chez les diabétiques de type 2. Les patients ont été suivis plus de 5 ans après la fin de l'étude, lors d'une étude observationnelle. Cette prolongation a permis de mettre en évidence une différence de mortalité très significative, avec une réduction de 46 % chez les patients du groupe « traitement intensif » par rapport aux patients du groupe « contrôle », soit 24 décès vs 40. Pourtant, la différence d'HbA1c, significative à la fin de l'étude, ne l'était plus à la fin du suivi, puisqu'elle était de 7,7 % dans le groupe « traitement intensif » contre 8 % dans le groupe conventionnel.

Pour en savoir plus

Études randomisées sur le diabète

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). N Engl J Med 1993 ; 329 : 977- 86
UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Lancet 1998 ; 352 : 837-53 ; 854-65.
ACCORD (Action to Contrôl Cardiovascular Risk in Diabetes) : N Engl J Med 2008 ; 358 : 2545-2559.
ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease : preterax and diamicron Modified Release Controlled Evaluation) N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560 - 2572

Études randomisées sur l'hypertension artérielle

HOPE. N Engl J Med 2000 ; 342 : 145-53.
HOT. Lancet 1998 ; 351 : 1755-62
Lievre M, et al. Méta-analysis : efficacy of diuretics and beta-blockers in diabetic hypertensive patients. Diabetes Care 2000 ; 23 [Suppl. 2], B 65-71.
LIFE. Lancet 2002 ; 359 : 1004-10
Micro-HOPE. Lancet 2000 ; 355 : 253-9.
SYST-EUR. N Engl J Med 1999 ; 340 : 677-84.
UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Br Med J 1998 ; 317 : 703-20.
ALLHAT. JAMA. 2002 ; 288 : 2981-97.
VALUE, Lancet 2004 ; 363 : 2022-31.
ASCOT-BPLA/ADVANCE. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1 547-1 559
Ann Intern Med 2008 ; 148 : 16-29
Ann Intern Med 2008 ; 148 : 30-48
Lancet 2007 ; 370 : 829-840
Lancet 2005 ; 366 : 895-906

Études randomisées sur les lipides

4 S. Lancet 1994 ; 344 : 1383-9.
4 S. Diabetes Care 1997 ; 20 : 614-20.
AFCAPS/TEXAPS. JAMA 1998 ; 251 : 351-74.
CARDS, Lancet 2004 ; 364 : 685-96.
HPS. Lancet 2002 ; 360 : 7-22
LIPIDS. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1349-57.
TNR, N Engl J Med 2005 ; 352 : 1425-35.
VA-HIT. N Engl J Med 1999 ; 341 : 410-8.
WOSCOPS. Circulation 1998 ; 97 : 1440-5.

Études randomisées sur la néphropathie diabétique du diabète de type 2

Études randomisées portant sur le traitement de l'ensemble des facteurs de risques cardiovasculaires

STENO 2
N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-591.
N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-393.

15 Le diabète insulinodépendant ou diabète de type 1

› **Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules B du pancréas.**
› **On sait aujourd'hui reconnaître l'insulite prédiabétique mais on ne sait pas encore la traiter. Lorsque plus de 80 % des cellules B sont détruites, force est de recourir à une insulinothérapie visant à remplacer l'insulinosécrétion physiologique.**
› **Le schéma d'insulinothérapie aujourd'hui proposé cherche en effet à mimer le profil nycthéméral de l'insulinémie avec une insulinothérapie de base réalisée par des injections d'insuline lente et des pics d'insulinémie prandiale assurés par des injections d'insuline analogue rapide avant chaque repas.**
› **L' insulinothérapie optimisée comporte donc au moins trois injections par jour et au moins quatre autocontrôles par jour. Elle permet d'obtenir une HbA1c inférieure à 7,5 % (normale comprise entre 4 et 6 %), nécessaire pour éviter les complications de microangiopathie sévère.**

Épidémiologie

Le diabète insulinodépendant représente environ 5 % de l'ensemble de la population diabétique, soit en France 150 000 personnes. Il survient à tout âge, mais surtout avant 20 ans avec un pic de fréquence vers 12 ans. L'incidence avant l'âge de 15 ans en France est de 7 pour 100 000. Il existe un important gradient nord-sud avec une incidence de 42 pour 100 000 en Finlande. Ce gradient nord-sud s'expliquerait par des raisons génétiques imparfaitement connues (absence d'acide aspartique en position 57 de la chaîne ß HLA DQ) et des facteurs d'environnement presque totalement inconnus, bien que les virus fassent figure de suspects numéro 1. Enfin, il semble exister une augmentation de l'incidence dans le monde d'environ 3 % par an sans qu'on en connaisse la raison. Cette augmentation de l'incidence correspond en fait à une « accélération » de la survenue de la maladie plus qu'à une authentique augmentation de la prévalence. Les raisons de cette accélération restent inconnues et ont suscité deux hypothèses :

■ l'augmentation de l'obésité chez l'enfant serait responsable d'une insulinorésistance induisant un hyperinsulinisme favorisant l'agression auto-immune des cellules B ;

■ l'augmentation de l'hygiène du nouveau-né et de l'enfant diminuerait sa capacité de défenses immunitaires non spécifiques, et expliquerait l'augmentation de

l'incidence de survenue de maladies auto-immunes et allergiques chez l'enfant. cette hypothèse est renforcée par la constatation d'une augmentation de la prévalence du diabète de type 1 chez la souris NOD élevée en milieu stérile comparativement à la souris NOD élevée en milieu « sale ».

Physiopathologie

Le diabète de type 1 est dû dans l'immense majorité des cas à une destruction auto-immune des cellules B du pancréas. Le processus auto-immun débute plusieurs années (5 à 10 ans, voire plus) avant le début du diabète. L'élévation de la glycémie suppose une destruction de 80 à 90 % des cellules B.

La destruction des cellules B est essentiellement due à une infiltration des îlots par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 mais on ne connaît pas encore l'antigène cible initiateur, bien que l'enzyme GAD (*glutamic acid decarboxylase*) semble être à ce jour le meilleur candidat, les anticorps anti-GAD étant les premiers dépistés. De plus, la suppression par transgenèse de l'expression de la protéine GAD au niveau des cellules ß des souris diabétiques NOD permet de prévenir le diabète, et les îlots comportant des cellules ß n'exprimant pas GAD transplantés chez les souris NOD ne subissent pas l'attaque auto-immune contrairement aux îlots contenant les cellules β normales.

Les marqueurs de l'insulite pancréatique sont en effet essentiellement des anticorps bien qu'ils n'aient pas de rôle pathogène propre. Ainsi, les anticorps anti-îlots d'une femme ayant un diabète gestationnel auto-immun passent la barrière placentaire mais n'ont pas de conséquence pathogénique pour le fœtus (contrairement, par exemple, aux anticorps antirécepteurs de la TSH d'une maladie de Basedow).

Les anticorps, marqueurs de l'insulite pancréatique, sont essentiellement au nombre de quatre :

- **les anticorps anti-îlots** (Islet Cell Antibody, ICA), présents chez 50 à 80 % des patients au début du diabète ;
- **les anticorps anti-GAD,** présents chez 80 % des patients ayant un diabète de type 1 ;
- **les auto-anticorps anti-insuline,** retrouvés surtout chez l'enfant ;
- **les anticorps anti-IA$_2$** dirigés contre une tyrosine phosphatase membranaire, présents chez 50 à 75 % des patients ayant un diabète de type 1.

Le dosage des anticorps anti-GAD, anti-IA$_2$ et anti-insuline fait appel à des techniques radio-immunologiques et a suppléé le dosage des anticorps anti-îlots par immunofluorescence sur coupes de pancréas humain. Le risque de survenue d'un diabète augmente avec le taux et le nombre des anticorps présentés par le patient (tableau 15.1).

Cette insulite prédiabétique survient sur un terrain génétique prédisposé, mais il s'agit d'une susceptibilité faible puisque lorsque la mère est diabétique insulinodépendante, le risque pour les enfants est de 2 à 3 %. Lorsque le père est diabétique insulinodépendant, le risque est de 4 à 5 %. Lorsqu'il s'agit des frères et sœurs d'un diabétique insulinodépendant, le risque est de 5 % et, lorsqu'il s'agit de jumeaux homozygotes, la concordance n'est que de 30 à 40 %. Finalement on ne retrouve une hérédité familiale de diabète insulinodépendant chez un nouveau diabétique qu'une fois sur dix.

Tableau 15.1
Risque de survenue d'un diabète insulinodépendant

population générale	0,2 %
personnes DR3 DR4 (1 % de la population générale)	7 %
enfant de mère DID	2-3 %
enfant de père DID	4-5 %
frère ou sœur d'un DID	5 %
frère ou sœur d'un DID, HLA différent	< 1 %
frère ou sœur d'un DID, HLA identique	15 %
frère ou sœur d'un DID, HLA semi-identique	7 %
jumeau homozygote d'un DID	30-40 %

Une susceptibilité plurigénique

Il s'agit en réalité d'une susceptibilité plurigénique avec au moins une dizaine de gènes en cause :

- Le premier, et le principal, se situe sur le **chromosome 6** au niveau des gènes du système HLA de classe II avec un risque relatif de 3 à 5, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3-DR4 est fréquente dans la population diabétique et exceptionnelle dans la population non diabétique. Ainsi, le risque pour des frères et sœurs, peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec le diabétique. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplotypes HLA en commun avec le diabétique ; il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplotypes sont différents.
- La caractérisation moléculaire des gènes des molécules de classe II a permis d'identifier un **grand nombre d'allèles nouveaux**. Les anciennes spécificités DR et DQ définies sérologiquement ont été divisées en sous-types dont certains sont associés au diabète de type 1, le risque relatif de certains allèles DQ étant supérieur à celui obtenu pour DR. Ainsi, une forte susceptibilité est apportée par les haplotypes DR3 DQ B1 02 01 et DR4 DQ B1 03 02. À l'inverse, une forte protection est conférée par l'haplotype DR15 DQ B1 06 02. Le mécanisme expliquant le lien entre ces différents haplotypes HLA et la survenue d'un diabète auto-immun reste en partie inconnu.
- On a identifié plusieurs régions contenant des **gènes de prédisposition**, en particulier dans les régions proches du gène de l'insuline sur le chromosome 11 et dans les régions proches du récepteur de l'IGF1 sur le chromosome 15. Certains gènes de susceptibilité pourraient être communs aux diabètes de types 1 et 2, expliquant l'augmentation de l'hérédité du diabète de type 2, retrouvée chez les sujets diabétiques de type 1. En effet, on ne sait pas quels sont les événements initiateurs et quelles anomalies de la réponse immunologique

entraînent une rupture de l'équilibre contrôlant la tolérance immunitaire physiologique vis-à-vis des auto-antigènes.

Le rôle suspecté des virus

Des faits cliniques tels que la haute prévalence du diabète insulinodépendant (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale, et expérimentaux font suspecter un rôle essentiel des virus. Ceux-ci pourraient intervenir de multiples façons :

- **certains virus pourraient présenter un mimétisme antigénique** avec des protéines de cellules B (peptide commun entre le virus Coxsackie et la GAD, par exemple) ;
- **l'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines,** en particulier d'interféron γ, entraînant une expression anormale des antigènes de classe II à la surface des cellules présentant les auto-antigènes aux récepteurs des lymphocytes T CD4 et une surexpression des antigènes de classe I au niveau des cellules B accélérant le processus de destruction par les lymphocytes cytotoxiques CD8 ;
- **les virus pourraient** également **participer à une destruction des cellules B** par des cytokines toxiques ;
- **enfin, ils pourraient rompre la tolérance immunitaire** en activant une insulite quiescente ou en rompant la balance entre les lymphocytes T H1 (orientant la réponse immunitaire vers l'immunité cellulaire) et les lymphocytes T H2 (orientant la réponse immunitaire vers l'immunité humorale), c'est-à-dire en levant la suppression de la réaction auto-immune cellulaire (fig. 15.1).

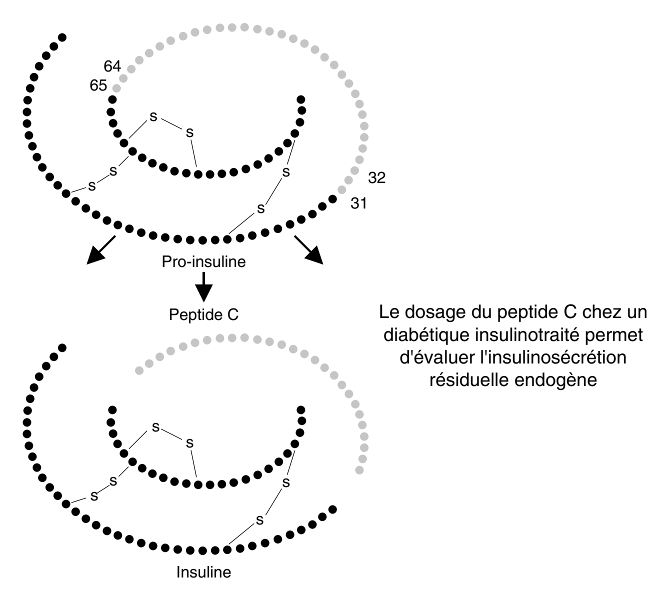


Figure 15.1
La conversion de la pro-insuline en peptide C et en insuline.

La pathogénie du DID n'est pas totalement connue

Plusieurs expérimentations chez la souris NOD ont montré la possibilité de prévenir ou de retarder l'apparition du diabète, par exemple par une administration orale ou par l'administration intra-nasale ou pulmonaire d'insuline. L'effet protecteur de l'insuline injectée par voie sous cutanée ne semble pas due à une mise au repos des cellules B, puisqu'un analogue modifié inactif de l'insuline garde cette propriété de protection. De même, l'utilisation d'anti-oxydants comme le nicotidamine ont montré des effets bénéfiques chez l'animal. À partir de ces études, des essais cliniques ont été réalisés chez l'homme, mais jusqu'à ce jour tous se sont soldés par des échecs, qu'il s'agisse de l'étude européenne ENDIT utilisant le nicotidamine *per os* ou des études DPT1 américaines, ayant utilisé l'insuline soit par voie sous cutanée, soit par voie orale. L'analyse de ces échecs est rendue difficile dans la mesure où on ne connaît pas l'histoire naturelle de l'insulite pancréatique humaine faute de pouvoir l'étudier histologiquement ou de disposer de marqueurs fiables de son agressivité (on ne dispose pas pour le pancréas d'équivalent de la ponction biopsie hépatique ou de dosage des transaminases). Les espoirs actuels reposent sur l'imagerie par émission de positon.

La destruction des cellules B se fait-elle de façon linéaire ou par accès entrecoupés de rémissions ? En tout cas, la destruction finale des cellules B semble se faire très rapidement, car lorsque l'on cherche à obtenir une rémission de l'insulinothérapie au tout début de la décompensation cétosique du diabète, il faut intervenir en urgence. En effet, les études cliniques qui ont cherché à obtenir une telle rémission en préservant le capital insulinosécrétoire résiduel (5 à 10 % des cellules B) soit par équilibre glycémique optimal par pancréas artificiel ou pompe à insuline, soit par immunothérapie non spécifique (ciclosporine, anticorps anti CD3) ont montré de façon concordante que le meilleur facteur pronostique était la durée limitée de la cétose avant l'intervention thérapeutique.

Ces données physiopathologiques ont-elles des conséquences pour le clinicien ?

On peut retenir quatre messages essentiels :

- **le risque génétique est faible :** 2 à 3 % lorsque la mère est diabétique, 4 % lorsque le père est diabétique, 4 à 5 % lorsqu'un frère ou une sœur sont diabétiques. Cela implique que, lorsque nous disposerons d'un traitement efficace de la maladie, il faudra dépister les patients à risque de l'ensemble de la population et pas seulement dans la famille des diabétiques ;
- il ne s'agit pas de la transmission d'un gène pathologique responsable par lui-même de l'apparition de la maladie, mais seulement de **la transmission plurigénique d'une susceptibilité,** l'apparition de la maladie étant déterminée par des facteurs d'environnement. Ces facteurs d'environnement restent aujourd'hui inconnus (le rôle de la consommation précoce par le nourrisson de lait de vache n'a pas été à ce jour confirmé) ;
- **l'insulite prédiabétique** se développe plusieurs années avant l'apparition du diabète. Les infections ou les chocs psychologiques précédant de quelques semaines ou de quelques mois l'apparition clinique du diabète, souvent incriminés par les malades ou leur entourage, ne peuvent donc jouer qu'un rôle déclenchant ;

■ **l'insulite peut être dépistée** par une simple prise de sang à la recherche d'anticorps anti-îlots et/ou d'anticorps anti-GAD ; l'intérêt de ce dépistage est discutable dans la mesure où nous ne disposons toujours pas d'une thérapeutique préventive validée. Mais il peut être conseillé pour au moins deux raisons :

- **un dépistage positif** permettrait au prédiabétique de participer à un protocole de recherche d'immunothérapie préventive. Ces protocoles, menés par des équipes ultraspécialisées, nécessitent un dépistage de très larges populations en raison de la faible incidence de la maladie ;
- à défaut, il permet **une surveillance rapprochée**, autorisant la mise en route d'une insulinothérapie avant la décompensation cétosique du diabète, le risque d'éclosion d'un diabète dans un délai d'un an étant très élevé chez les sujets présentant des anticorps anti-îlots et/ou anti-GAD et une glycémie à jeun à plusieurs reprises supérieure à 1,10 g/L.

Traitement du diabète insulinodépendant

Le traitement du diabète insulinodépendant repose sur l'insulinothérapie

Attention : les délais et durées d'action signalés sont tous très théoriques et peuvent être variables d'un sujet à l'autre.

Tableau 15.2

Les différentes insulines commercialisées (2001)

Principales préparations	Délai d'action	Durée d'action
Insulines ultrarapides (analogues) Insuline Lispro (Humalog®) Insuline Aspart (Novo Rapid®) Insuline Glulisine (Apidra®)	15 min	4 h
Insulines rapides Actrapid Humaine (HM®) Ordinaire (Umuline®)	15 à 30 min	6 h
Insulines semi-retard (Premix®) Mixtard 50 – 50 % Actrapid® – 50 % Insulatard®	15 à 30 min	12 à 16 h
Insuline Premix® – Novo Mix® 30, 50, 70 (30 ou 50 ou 70 % d'Aspart) – Humalog Mix® 25, 50 (25 ou 50 % d'Humalog)	15 min	12 à 16 h
NPH – Umuline® – Insulatard®	1 h 30 min	12 à 16 h
Analogue insuline lente Glargine (Lantus®) Levemir (Detemir®)	 1 h 30 min 1 h 30 min	 22 à 24 h 18 à 20 h

Il est maintenant bien démontré qu'un **bon équilibre glycémique** (HbA1c < 7 % pour une normale de 4 à 6 %, soit une glycémie moyenne inférieure à 1,50 g/L), permet de prévenir l'apparition des complications sévères de microangiopathie (rétinopathie, glomérulopathie et neuropathie). Pour ce faire, les **schémas d'insulinothérapie** actuellement proposés visent à reproduire l'insulinosécrétion physiologique. En effet, le sujet normal présente une insulinosécrétion basale continue, persistante, y compris après plusieurs jours de jeûne, à laquelle viennent s'ajouter des pics insulinosécrétoires adaptés lors des repas. La plupart des diabétologues ont donc adopté un schéma dit « basal prandial » réalisé :

- **soit par l'association de bolus d'insuline** ultra-rapide (Humalog® ou Novo Rapid®) injectés avant chaque repas (au moins trois par jour) **à une insulinothérapie de base** réalisée par l'injection d'un analogue d'insuline lente (Lantus® ou Detemir®). La Lantus peut être injectée une fois par jour dans environ 80 % des cas. Elle doit être injectée deux fois par jour dans 20 % des cas. L'insuline Detemir® doit le plus souvent être injectée deux fois par jour. La Lantus® ne présente pas de pic d'action régulier, ce qui diminue le risque d'hypoglycémie notamment au milieu de la nuit. L'insuline Detemir® a l'avantage d'une meilleure reproductibilité d'un jour sur l'autre. Elle permet donc de diminuer l'instabilité de la glycémie, notamment le matin à jeun ;
- **soit par l'utilisation d'une pompe portable** perfusant par voie sous-cutanée de l'insuline rapide avec un débit de base continu, éventuellement modulé pour couvrir les besoins nocturnes, et des bolus à la demande avant les repas. Les analogues rapides (Humalog®, et Novo Rapid®) sont actuellement les insulines les plus utilisées lors des traitements par pompe à insuline.

La conservation de l'insuline

L'insuline est stable à 25 °C pendant 24-36 mois. Il n'est donc pas nécessaire de garder le flacon que l'on utilise au réfrigérateur, contrairement aux notions admises. En revanche, les réserves d'insuline doivent être conservées entre 2 et 15 °C, mais elles ne doivent pas être congelées. Le coton et l'alcool ne sont pas indispensables à la technique d'injection. Une peau propre suffit.

Les règles de l'insulinothérapie

Le respect des cinq règles suivantes de l'insulinothérapie est nécessaire pour obtenir un bon équilibre glycémique (bien qu'il n'existe pas en la matière de consensus, faute de disposer de méthodologie à la fois simple et rigoureuse pour en réaliser l'évaluation) :

Première règle : s'assurer que les injections d'insuline retard couvrent bien les besoins de base du patient

Pour ce faire nous avons l'habitude de réaliser des jeûnes glucidiques de 24 heures (le malade n'absorbe que viandes, fromages, salades pendant 24 heures). Les insulines retard sont seules injectées et doivent permettre de maintenir une glycémie

stable entre 0,80 et 1,60 g/L tout au long de la journée. On peut ainsi apprécier à la fois la dose d'insuline et la durée d'action des insulines retard. Dans 15 à 20 % des cas environ, l'insuline Lantus® ne couvre pas les 24 heures et nécessite le recours à deux injections par jour. La dose d'insuline se situe le plus habituellement entre 0,3 et 0,4 unité/kg/j (le plus souvent 0,35 unité/kg/j).

L'objectif est d'obtenir au moins cinq jours sur sept une glycémie au réveil inférieure ou égale à 1,60 g/L avec une absence d'hypoglycémie nocturne. Pour ce faire, il convient parfois de retarder l'injection d'insuline retard du dîner au coucher, à 22 h et même 23 h. De plus, on doit conseiller au malade de contrôler sa glycémie au coucher et de prendre une collation calibrée seulement lorsque la glycémie est inférieure à 1 g/L voire 1,20 g/L. En revanche, si la glycémie est supérieure à 1,60 g/L, il devra injecter 1 ou 2 unités d'insuline rapide Humalog® ou Novo Rapid® dans la mesure où l'insuline retard ne couvre que les besoins de base. (*Nota bene* : lors du jeûne glucidique un apport en protéines nécessite une petite dose d'insuline, environ 1 unité d'analogue rapide pour 20 g de protéines, soit 100 g de viande).

Deuxième règle : il faut apprendre au malade la triple adaptation des doses, c'est-à-dire :

- **l'adaptation rétrospective,** en fonction des résultats glycémiques des 7 à 15 jours précédents. Elle a perdu beaucoup de son importance depuis la pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle ;
- **l'adaptation prospective de l'insuline rapide en fonction des apports glucidiques,** avec environ pour 10 g de glucides 2 unités le matin, 1 unité le midi, 1,5 unité le soir, en sachant que la relation n'est linéaire que pour une petite quantité de glucides, inférieure à 100 g, qu'il faut prendre en compte les index glycémiques (il faut plus d'insuline pour la semoule et le pain que pour les pâtes) ainsi que l'apport de protides et de lipides (notamment lors de l'ingestion de desserts sucrés). Les doses doivent être déterminées individuellement. En effet, chez certains patients, les apports lipidiques et la consommation d'alcool peuvent avoir un effet hyperglycémiant souvent retardé de plusieurs heures vraisemblablement par l'intermédiaire d'une hyperlipémie post-prandiale à l'origine d'une insulinorésistance. Le malade doit donc avoir de bonnes connaissances diététiques pour varier comme il l'entend ses repas en ajustant en conséquence la dose d'insuline rapide ou mieux analogue rapide. Avec ce schéma d'insulinothérapie dite insulinothérapie « fonctionnelle » ou « basale prandiale vraie », le malade a une grande liberté d'horaire et de composition des repas ;
- **une adaptation immédiate, véritable correctif thérapeutique.** En effet, l'insulinothérapie repose sur un pari régulièrement perdu, non seulement parce que chaque jour est inévitablement différent du précédent même si l'activité physique et l'apport glucidique sont grossièrement semblables, mais aussi et surtout parce que la résorption de l'insuline injectée par voie sous-cutanée présente une mauvaise reproductibilité d'un jour sur l'autre. On sait que le temps de demi-résorption des insulines retard varie de 50 % d'un malade à l'autre et de 25 % chez le même malade pour la NPH, de 20 % pour la Glargine®, et de 15 % pour la Levemir® dans le même territoire d'injection. La variation est de 10 % pour les insulines rapides. En matière de variabilité de résorption, les analogues n'ont pas

apporté de progrès très significatifs sur le plan clinique. Quoiqu'il en soit, la variabilité est une des raisons pour lesquelles le malade doit réaliser un correctif thérapeutique, visant à corriger rapidement les variations inévitables de la glycémie en ajoutant ou en soustrayant une ou des unités d'insuline rapide en fonction du résultat des glycémies capillaires instantanées ...

Troisième règle : cet autocontrôle suppose que le malade mesure sa glycémie au bout du doigt quatre à six fois par jour

Cela signifie avant chaque repas, au coucher et trois à quatre heures après le déjeuner de midi, au moins de façon épisodique. L'autocontrôle glycémique (c'est-à-dire le correctif thérapeutique instantané) repose essentiellement pour les analogues rapides (Humalog®, Novo Rapid®) sur les *variations des doses d'insuline injectées* plus que sur le *délai entre l'injection et le début du repas*. En effet, avec les analogues rapides, un délai trop long entre l'injection et le début du repas peut se solder par une hypoglycémie sévère.

Avec le *schéma « basal-prandial »,* pour calculer sa dose d'insuline rapide à injecter avant le repas, le diabétique bien éduqué doit répondre à quatre questions :

- Que vais-je manger ?
- Quelle va être mon activité physique ?
- Comment étaient mes glycémies correspondant à la durée d'action de cette injection les jours précédents ?
- Comment est ma glycémie instantanée ?

Insulinothérapie fonctionnelle : pourquoi avons-nous 20 ans de retard ?

L'histoire de l'insulinothérapie a été d'abord et avant tout celle de ses techniques. Lorsque les seringues en verre devaient être stérilisées chaque jour, lorsque les aiguilles étaient grosses et douloureuses, lorsqu'il fallait prélever l'insuline dans le flacon avant de l'injecter…, la limitation du nombre d'injections apparaissait comme une exigence de qualité de vie. Tant qu'on ne disposait que d'insuline ordinaire (rapide), force était de faire 3 à 4 injections par jour. Lorsque sont apparues les insulines retard, les diabétiques purent passer à deux voire une seule injection par jour : le bonheur ! Comment pouvait-on, avec une seule injection par jour, équilibrer le diabète ? Le plus souvent, on n'y arrivait mal voire pas du tout. Il fallait adapter l'alimentation au traitement. On injectait une forte dose d'un mélange d'insuline retard et d'insuline rapide, et puis on grignotait tout au long de la journée pour éviter les hypoglycémies : 3 petits repas et 3 collations dont la sacro-sainte « banane verte » au coucher ! Pas question, avec un tel traitement, de décaler l'heure du repas ou de diminuer l'apport glucidique… c'était l'hypoglycémie garantie !

Puis sont apparues les aiguilles fines, les stylos, les lecteurs de glycémie de plus en plus rapides, les lancettes ultra-fines, la pompe portable à insuline… Dès lors, il devint possible de chercher à mimer la sécrétion physiologique du pancréas en rétablissant l'ordre normal des choses, c'est-à-dire en adaptant l'insuline à l'alimentation et non l'inverse. Pour ce faire, il faut associer une insuline de base couvrant les besoins de l'organisme en dehors de tout apport glucidique, et des insulines prandiales avec des analogues rapides pour couvrir les besoins des repas. L'insuline prandiale peut être injectée à horaires variables et à doses adaptées en fonction des apports glucidiques. De plus, compte tenu des aléas du traitement (variation de la résorption de l'insuline, approximation des apports glucidiques, variation de l'activité physique et du stress, erreurs d'évaluation…) il faut « corriger le tir » en faisant si nécessaire un supplément d'insuline rapide pour ramener rapidement (et pas le lendemain !) la glycémie dans la fourchette souhaitée.
Ce correctif doit être fait au moins 4 fois par jour, avant chaque repas et au coucher, et mieux encore 5 fois en ajoutant un contrôle glycémique (et si nécessaire un correctif) au milieu de l'après-midi.
Grâce à l'insulinothérapie fonctionnelle ainsi définie, on peut ramener l'HbA1c autour de 7 % voire au-dessous de 7 %, sans augmenter la fréquence des hypoglycémies sévères tout en permettant une grande liberté d'horaires et de composition des repas. Les diabétologues allemands et autrichiens ont développé cette pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle depuis plus de 20 ans. La voilà qui fait son entrée en Gaule. Et les gaulois, selon leur habitude, sont entrain d'adapter l'insulinothérapie fonctionnelle à chacun de leur village (centre de diabétologie) en proposant une marque de fabrique : qui en hôpital de semaine, qui en ambulatoire, qui mi-hôpital mi-ambulatoire, les uns la réservent à certains diabétiques sélectionnés (les bons en maths !), d'autres la proposent à tous les diabétiques… Et les diabétiques gaulois eux-mêmes vont faire de même, ils vont se l'approprier et faire de l'insulinothérapie fonctionnelle à la française, pas à l'allemande ! On ne peut que se réjouir de ce changement de pratique de l'insulinothérapie (sans pousser pour autant des « cocoricos » !), mais on ne peut échapper à la question : pourquoi un tel retard ?
Il y a à notre sens 4 explications :

- nous sortions de la guerre de religion entre diabétologues d'adultes et pédiatres. Les diabétologues d'adultes avaient défendu le régime calibré, si ce n'est pesé, du moins à apports fixes en glucides avec ses sacro-saintes collations… Le mot « régime libre » était trop chargé de son passé pour être facilement accepté par la communauté diabétologique ;
- le dogme des dogmes était l'adaptation des doses d'insuline seulement en fonction des résultats des glycémies des 2 à 3 jours précédents. On faisait répéter en chœur aux patients : « si mes glycémies du matin sont régulièrement élevées depuis plusieurs jours, je dois augmenter ma dose d'insuline retard du soir et non augmenter le jour même ma dose d'insuline rapide du matin ». Cette « hérésie de l'adaptation immédiate des doses ne fera qu'aggraver l'instabilité de votre diabète ! » prophétisait-on !
- la grande étude américaine du DCCT publiée en 1993, était venue ajouter une nouvelle croyance : « quand on abaisse l'HbA1c d'un diabétique insulinodépendant,

on augmente automatiquement le risque d'hypoglycémie sévère ». Les diabétologues allemands de Düsseldorf avaient beau nous montrer le contraire, leur démonstration n'avait pas l'onction de la « médecine basée sur les preuves » que seules apportent les études « randomisées » ;
- bien sûr, de nombreux patients depuis très longtemps pratiquaient l'insulinothérapie fonctionnelle comme Monsieur Jourdain faisait de la prose, mais souvent ils n'osaient pas en parler à leur médecin de peur de sa réprobation voire de sa réprimande.

Comme quoi, pour construire de nouvelles connaissances, il faut commencer par déconstruire les anciennes (ça peut prendre du temps !) et si les diabétiques ont du mal à changer de comportements, les diabétologues ont eux aussi quelques difficultés… tout cela est finalement très humain !

Quatrième règle : garder le même territoire d'injection pour un moment donné de la journée

Il faut varier de quelques centimètres le point d'injection afin d'éviter la constitution de lipohypertrophies perturbant de façon anarchique la résorption de l' insuline. On conseille en général d'injecter l'insuline retard du soir dans les cuisses, si besoin en réalisant une injection oblique à 45 degrés afin d'assurer une résorption lente de l'insuline injectée strictement par voie sous-cutanée. L'insuline du matin et du midi peut être injectée selon le choix du malade dans le ventre ou dans le bras. L'injection se fait perpendiculairement à la peau, avec des aiguilles de 6 ou de 8 mm, voire de 12 mm, selon l'épaisseur du pannicule adipeux. Donc à chaque injection (matin, midi, soir) son territoire !

Les anciennes insulines retard (NPH) sont des suspensions, les cristaux d'insuline se déposant dans le solvant, il faut donc les homogénéiser avant l'injection en retournant ou en roulant les flacons au moins 10 fois et les cartouches de stylo au moins 20 fois avant l'injection. Au contraire, les analogues lents (Lantus® et Detemir®) sont solubles, l'insuline Lantus® cristallisant une fois injectée sous la peau, l'insuline Detemir® se fixant sur l'albumine par son radical acyl. Il n'y a donc pas lieu de remuer le flacon avant prélèvement. La solubilité de ces insulines supprime une cause d'erreur participant à l'instabilité glycémique provoquée par l'usage des anciennes insulines retard.

Cinquième règle : apprendre au malade à prévenir et à traiter l'hypoglycémie

En effet, équilibrer un diabète insulinodépendant, c'est-à-dire obtenir une glycémie moyenne autour de 1,50 g/L, n'est pas possible sans provoquer des hypoglycémies (glycémies inférieures à 0,50 g/L) répétées.

Encore faut-il que ces hypoglycémies ne soient ni trop sévères ni trop fréquentes, entravant la vie sociale ou professionnelle du malade. Force est en général d'accepter deux à trois hypoglycémies modérées par semaine (le malade assurera lui-même le resucrage).

Il est donc essentiel que le malade diabétique insulinodépendant ait une parfaite éducation pour la prévention et le traitement des hypoglycémies.

Le risque des hypoglycémies répétées est moins une altération discutée des fonctions cognitives qu'une **désensibilisation hypothalamohypophysaire** avec abaissement du seuil de contre-régulation hormonale et précession des signes neuroglycopéniques (ralentissement intellectuel, somnolence, incapacité de l'action, troubles du langage, ataxie, confusion…) sur les signes neurovégétatifs d'alerte (tremblements, palpitations, sueurs, fringales, anxiété).

Très souvent alors, le malade (25 % des diabétiques insulinodépendants) ne perçoit plus les symptômes d'alerte et/ou est incapable de se resucrer seul.

Il existe alors un risque important de **neuroglycopénie** sévère à répétition (coma, convulsions…). Néanmoins le risque de séquelles cérébrales provoquées par des hypoglycémies sévères répétées est faible chez un adulte jeune diabétique insulinodépendant, en dehors d'un alcoolisme associé ou d'un état de mal convulsif déclenché par l'hypoglycémie.

Les équivalences glucidiques

50 g de pain apportent 25 à 30 g de glucides
4 biscottes ou Triscottes
2 tranches de pain grillé ou 3 « Petits grillés suédois »
1 pain azyme
3 tranches de « Wasa » ou Cracottes
3 tranches de pain de mie ou brioché (type Jacquet)
40 g de farine ou maïzena ou tapioca
40 g de céréales (corn-flake, müesli, flocons d'avoine…)
1 pain au lait

À l'occasion

1 croissant ou 1 brioche
1 gaufre ou 3 fines crêpes
1 fine tranche de cake ou de quatre-quarts
2 madeleines ou 10 boudoirs
5 à 6 sablés ou petits-beurre
1 petit éclair ou 1 tartelette
1 blini

150 g de féculents (cuits) apportent également 25 à 30 g de glucides

3 pommes de terre (de la taille d'un œuf)
5 cuillères à soupe de pâtes ou de semoule (couscous, taboulé) ou de haricots secs
7 cuillères à soupe de riz ou de lentilles
7 à 9 marrons
200 g de purée (4 cuillères à soupe)

À l'occasion

100 g de frites ou pommes de terre sautées (une quinzaine)
60 g de chips

200 g de raviolis, cannellonis, lasagnes, quenelles…
200 g de tarte salée ou de quiche lorraine
100 g de pizza (1/4 de pizza ou 1 mini-pizza)
2 petits croque-monsieur ou 1 hamburger
2 crêpes salées fourrées (au jambon, au fromage…)

Le principal risque est en fait celui de **traumatismes** pouvant être très graves (chute avec fracture, accident de voiture…). En revanche, il existe un risque important de séquelles cérébrales chez le petit enfant de moins de 7 ans et chez la personne âgée de plus de 70 ans.

Conseils aux diabétiques insulinodépendants pour prévenir et traiter l'hypoglycémie

Pour éviter l'hypoglycémie :

- adapter les doses d'insuline rapide, non seulement en fonction de la glycémie instantanée mais aussi en fonction de l'alimentation et de l'activité prévues ;
- connaître les apports glucidiques des différents aliments (pain = 50 %, féculents cuits = 20 %, légumes verts = 5 %, fruits = 7 à 20 %…) et les équivalences (*voir* encadré p. 46) ;
- une fois l'injection d'insuline rapide faite, ne pas retarder un repas ou prendre une collation glucidique (biscottes) en attendant le repas ;
- diminuer les doses d'insuline non seulement avant l'effort physique, mais aussi après l'effort car le muscle continue à « pomper le glucose » pour refaire ses stocks en glycogène, préalablement épuisés par l'effort physique ;
- prendre une collation au milieu de la matinée s'il existe une tendance hypoglycémique en fin de matinée et prendre une collation au coucher si la glycémie au coucher est inférieure à 1,20 g/L ou 1 g/L (yaourt aux fruits, chocolat, pain-fromage, pomme… conviennent pour une telle collation) (*voir* encadré p. 46) ;
- il est parfois nécessaire de recommander de faire l'injection d'insuline rapide du midi après le repas et non avant, s'il existe un risque d'hypoglycémie au cours du trajet ou de la file d'attente à la cantine ou au self ;
- avoir toujours sur soi trois morceaux de sucre n° 4 dans la poche, à prendre immédiatement en cas de malaise, (l'application de cette recommandation doit être vérifiée à chaque consultation) ;
- contrôler sa glycémie au bout du doigt avant de conduire un véhicule et avoir à portée de main trois sucres (et non dans la boîte à gants, derrière les cartes routières…).

En cas de malaise hypoglycémique, prendre immédiatement sans délai trois morceaux de sucre ou un jus de fruit, ou trois cuillerées à café de confiture. On conseillera au diabétique de ne mesurer sa glycémie au bout du doigt qu'après ce premier resucrage. Si la glycémie est inférieure à 0,40 g/L, il prendra une deuxième

dose de resucrage identique à la première, puis il recontrôlera sa glycémie au bout du doigt 10 à 15 minutes après le second resucrage ;
- en effet, le sentiment de malaise persiste longtemps après que la glycémie soit redevenue normale ou élevée. Ce sentiment de malaise hypoglycémique persistant conduit souvent le malade à un excès de resucrage ;
- analyser, après correction du malaise, les causes de l'hypoglycémie et éventuellement adapter les doses d'insuline correspondantes pour éviter la récidive de l'hypoglycémie, d'ailleurs souvent plus grave, le lendemain à la même heure. Par contre, le plus souvent, il ne faut pas diminuer les doses d'insuline dans les heures qui suivent le malaise hypoglycémique car le resucrage et la contre-régulation hormonale sont souvent responsables d'un rebond hyperglycémique et d'une insulinorésistance prolongée ;
- avoir chez soi, sur son lieu de travail, sur son lieu de résidence secondaire ou de loisirs, du **glucagon** ***(Glucagen)***, gardé au frais au bas du réfrigérateur, non périmé. Encore faut-il avoir eu soin d'informer et de former une tierce personne à l'injection de glucagon à faire immédiatement en cas de coma ou d'impossibilité de resucrage *per os*. Le renouvellement du glucagon périmé doit être l'occasion pour le tiers en question de manipuler « à blanc » seringue, glucagon et solvant ;
- pour les personnes seules la nuit, s'assurer qu'un tiers s'enquerra de leur réveil (et pourra, si nécessaire, intervenir).

Symptômes et signes de l'hypoglycémie

Symptômes et signes neurovégétatifs :
- palpitations ;
- tremblements ;
- sueurs palmaires ;
- sueurs diffuses ;
- pilo-érection.
- pâleur ;
- fringales.

Signes et symptômes de neuroglycopénie :
- ralentissement intellectuel ;
- troubles de la vue (diplopie, perte de la vision des couleurs, perte de la vision de profondeur du champ, ou au contraire éloignement des objets, points brillants devant les yeux, flou visuel…) ;
- troubles de la parole ;
- troubles de l'équilibre ;
- mouvements anormaux ;
- convulsions ;
- crises d'épilepsie ;
- troubles du comportement ;
- syndrome confusionnel ;

- troubles de l'humeur, plus souvent à type de tristesse ou d'angoisse que de jovialité ou d'euphorie ;
- confusion ;
- coma.

Fréquence de l'hypoglycémie sévère chez le diabétique insulinodépendant

Elles sont devenues moins fréquentes.

- 20 % des diabétiques insulinodépendants présentent chaque année une hypoglycémie sévère (nécessitant l'aide d'une tierce personne) ;
- 5 à 10 % des diabétiques insulinodépendants présentent chaque année un coma hypoglycémique ou une crise comitiale provoquée par l'hypoglycémie ;
- moins de 1 % des diabétiques insulinodépendants décèdent d'un coma hypoglycémique, mais le pourcentage est plus élevé s'il s'agit de diabétiques insulinodépendants vivant seuls et sentant mal les hypoglycémies, ou de diabétiques ayant une insuffisance rénale terminale ou une insuffisance coronaire sévère, ou encore de diabétiques présentant une intoxication alcoolique ;
- l'utilisation des analogues lents (Lantus® et Detemir®), la pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle avec détermination des besoins de base grâce à un jeûne glucidique, l'utilisation des analogues rapides d'une durée d'action limitée à 3 à 4 heures, permettent de réduire la fréquence des hypoglycémies à distance des repas, notamment des hypoglycémies au milieu de la nuit. La diminution des hypoglycémies nocturnes entraîne à son tour une meilleure perception des hypoglycémies diurnes.

Tableau 15.3
Seuils de réponse à l'hypoglycémie

Seuils glycémiques (g/L)	Sujet normal	A	B
0,80	– CRH		
0,60	– symptômes A		
0,50	– symptômes N	– CRH	– symptômes N
0,30	– EEG	– symptômes A	– EEG
0,20		– symptômes N	– CRH
0,10		– EEG	– symptômes A

A : désensibilisation globale telle qu'on l'observe en quelques jours, ou même en quelques heures, d'hypoglycémie modérée.
B : désensibilisation spécifique hypothalamohypophysaire, les seuils de neuroglycopénie restant normaux ou étant même plus élevés, comme on l'observe chez le diabétique insulinodépendant ancien ne percevant plus les symptômes d'alerte de l'hypoglycémie.
CRH : contre-régulation hormonale ; symptômes A : symptômes adrénergiques ou neurovégétatifs ; symptômes N : symptômes neuroglycopéniques.

Quels sont les diabétiques à haut risque d'hypoglycémie sévère (coma, convulsions, hypoglycémies nécessitant le recours à une tierce personne)

- Les patients surdosés en insuline avec des doses totales supérieures à 1 unité/kg/j, des doses d'insuline basales supérieures à 0,40 unité/kg/j.
- Les diabétiques qui on déjà fait plusieurs hypoglycémies sévères.
- Les enfants de moins de 7 ans.
- Les personnes âgées de plus de 70 ans.
- Les patients présentant une intoxication alcoolique, ou même une alcoolisation aiguë.
- Les patients ayant une pancréatectomie ou une pancréatite chronique calcifiante.
- Les patients ne percevant plus les symptômes d'alerte neurovégétatifs de l'hypoglycémie.
- Les patientes enceintes chez lesquelles on cherche une normalisation de l'HbA1c avec un risque accru d'hypoglycémie sévère lors des premiers mois de grossesse.
- Les patients ayant un déficit hormonal hypophysaire ou surrénalien associé au diabète insulinodépendant.
- Classiquement, les malades traités par ß-bloquants. En réalité, les ß-bloquants ne suppriment que les palpitations et non les autres symptômes neurovégétatifs d'alerte. Par contre, en réduisant le débit cardiaque lors de l'hypoglycémie, ils diminuent de ce fait le débit sanguin glucosé cérébral et majorent la neuroglycopénie.

La prévention des hypoglycémies

Pour prévenir les hypoglycémies, des collations, entre les repas, peuvent parfois être nécessaires, notamment à 22 heures, si la glycémie est inférieure ou égale à 1 ou 1,20 g/L, voire pour certains patients 1,60 g/L. Exemples de collations d'assimilation « lente » (peu hyperglycémiante) apportant 15 à 20 g de glucides (c'est-à-dire l'équivalent de trois à quatre morceaux de sucre).

« Sur place »	« À emporter »
2 biscottes beurrées 30 g de pain avec du fromage 1 mousse au hocolat (100 g) 1 crème caramel (type Flamby) 1 part de riz ou de semoule au lait (100 g) 20 à 25 g de céréales dans du lait ou du yaourt 1 esuimau 2 boules de glace 1/6 pizza (60 g)	1 fruit moyen 2 à 3 fruits secs (dattes, pruneaux, etc.) 1 m&deleine 3 à 4 biscuits secs (sablés, petit-beurre, etc.) 4 à 6 carrés de chocolet 1 barre chocolatée (25 à 30 g) 2 bâtonnets de « Craquinettes » 1 briquette de lait chocolaté 5 marrons 1 barre de céréales (type Jup ou Grany) 1 petit croissant 1 brioche ou 1 pain au lait 1 crêpe

Le traitement des hypoglycémies

En cas d'hypoglycémie, prendre immédiatement un sucre « rapide » (très hyperglycémiant) :

- 3 carrés de sucre (n° 4)
- ou 2 cuillères à soupe de miel ou de confiture
- ou 1 verre de soda ou de jus de fruit (15 cl)
- ou 3 à 4 tablettes de dextrose (glucose) : Vitagermine, Nergi-sport, Glucodose
- ou 1 pâte de fruit (30 g)

Pour en savoir plus

Boitard C. Physiopathologie du diabète de type 1, chap. 4, p. 113-25. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Frier BM, Fischer BM. In : Hypoglycaemia and diabetes. Clinical and physiological aspects. E Arnold, London 1993.

Grimaldi A., Sachon C., Halbron M., Sola A., Elgrably F., Slama G. Insulinothérapie du diabète de type 1, chap. 5, p. 134-50. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Grimaldi A, Hartemann-Heurtier A. Diabète insulinodépendant : étiologie, physio-pathologie, diagnostic, complications, traitement. Rev Prat 2000 ; 50 : 1473-84.

Grimaldi A, Sachon C, Bosquet F. Les diabètes comprendre pour traiter. Éditions Médicales Internationales, Paris 1995 : 91-124.

Hanaire-Broutin H. Traitement par pompe à insuline, chap. 5, p. 170-5. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Immunology and diabetes mellitus. Diabetes Reviews 1993 ; 1.

Lévy-Marchal C. Épidémiologie du diabète insulinodépendant de l'enfant. Médecine et Thérapeutique 1995 ; 1 : 139-41.

Masseboeuf N., Fiquet P., Diététique et diabète de type 1 : « de la science… à l'assiette… du patient », chap. 5, p ; 151-70. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Orgiazzi J, Thivolet C, Madec AM. Pathogénie et stratégies de prévention du diabète de type I. Rev Med Interne 1994 ; 15 : 261-5.

Sachon C, Heurtier A, Grimaldi A. L'insulinothérapie dite « fonctionnelle ». Diabete Metab 1998 ; 24 : 556-9.

Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P. Traité de diabétologie, Éditions Pradel, Paris 1990.

Thivolet C. Immunothérapie dans le diabète de type 1 : de l'expérience animale aux essais cliniques chez l'homme, chap. 4, p. 126-33. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

16

Les obstacles au bon équilibre du diabète insulinodépendant

› Environ la moitié des diabétiques insulinodépendants adultes obtiennent des valeurs d'HbA1c souhaitées inférieures à 7,5 %. Cinquante pour-cent, en revanche, n'atteignent pas cet objectif et ont un risque de complications de microangiopathie.

› Analyser les obstacles rencontrés par les malades est donc nécessaire, qu'il s'agisse de la peur de l'hypoglycémie, d'une sous-insulinisation délibérée pour obtenir un contrôle pondéral, d'une pseudo-acceptation avec refus conscient de la maladie maintenue dans la clandestinité, ou d'une difficulté à assurer de façon prolongée les contraintes quotidiennes (diététique ou autocontrôles glycémiques) de la maladie.

› Il s'agit aujourd'hui de définir les modalités de prise en charge adaptées à chaque cas, en fonction de la personnalité des patients et des difficultés qu'ils rencontrent.

Plusieurs études européennes et américaines ont démontré le bénéfice d'un bon équilibre glycémique pour la prévention de l'apparition et de l'aggravation des complications de microangiopathie diabétique : rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie (l'amélioration de 1 % de l'HbA1c entraîne une diminution du risque d'apparition ou d'aggravation de la microangiopathie d'environ 30 %). Mais parallèlement à l'abaissement de l'HbA1c en deçà d'un seuil situé entre 8 et 7 %, on observe une augmentation de la fréquence des hypoglycémies sévères. C'est pourquoi un **objectif raisonnable pour la prévention de la microangiopathie** semble être non pas « la normalisation glycémique », mais une **HbA1c inférieure à 7,5 %, soit une moyenne glycémique inférieure à 1,50-1,60 g/L** (la campagne pour une HbA1c inférieure à 7, concerne essentiellement le diabète de type 2 dont le risque hypoglycémique est beaucoup plus faible).

Il devient donc essentiel pour tout diabétique insulinodépendant ayant une HbA1c supérieure à 7,5 % de façon répétée alors que l'objectif est la prévention de la microangiopathie, de rechercher de façon systématique les causes de cet équilibre insuffisant.

Correspondance entre les valeurs d'HbA1c et la glycémie moyenne des deux mois précédant le prélèvement

[en dehors de la grossesse, pour une technique référencée (normale : 4 à 6 %)]
HbA1c = 6 % → 1,20 g/L
Pour chaque % d'HbA1c, on ajoute 0,30 g/L, soit :
HbA1c = 7 % → 1,50 g/L
HbA1c= 8 % → 1,80 g/L
HbA1c = 9 % → 2,10 g/L
Nota bene : des études sont en cours pour valider la correspondance entre le taux d'HbA1c et la valeur de glycémie moyenne.

On peut répertorier sept grandes causes d'équilibre insuffisant

Un schéma insulinique inadéquat

Avec quatre erreurs le plus fréquemment relevées :

- **une dose d'insuline retard (NPH, Lantus®, Demetir®) trop forte,** dépassant 0,40 unité/kg/j. Cet hyperinsulinisme basal impose au patient de respecter une hyperglycémie post-prandiale pour éviter l'hypoglycémie à distance des repas. S'il injecte de l'insuline rapide à chaque repas pour équilibrer son diabète avec une HbA1c inférieure à 8 %, il ne peut réaliser cet objectif qu'au prix d'hypoglycémies prolongées. Il accuse donc l'insuline rapide d'être responsable de ses hypoglycémies, alors que c'est le surdosage d'insuline retard qui est en cause ;
- **des insulines retard trop courtes,** ne couvrant pas la fin de nuit ou la fin d'après-midi. Il faut chercher à obtenir une glycémie au réveil et avant le dîner inférieure à 1,60 g/L au moins cinq jours sur sept. Dans 20 à 30 % des cas, on est amené à diviser l'injection d'insuline Lantus® en deux : une injection le matin, et une injection le soir, pour éviter tout hiatus insulinique ;
- la troisième faille du traitement est moins souvent qu'autrefois **l'absence d'insuline rapide systématique à midi avant ou après le repas,** depuis que les stylos à insuline ont rendu cette troisième injection d'acceptation beaucoup plus facile ;
- **le recours aux insulines biphasiques** qui ne permettent pas de séparer les besoins de base assez stables des besoins prandiaux variables en fonction de l'alimentation et des glycémies instantanées. Cette erreur semble hélas devenir plus fréquente avec l'usage des stylos qui ne permettent pas les mélanges d'insuline.

Absence d'autocontrôle glycémique avec adaptation thérapeutique en fonction de la glycémie capillaire

Et ce, au moins trois fois par jour, matin avant dîner et au coucher, l'injection de midi étant évaluée rétrospectivement par la glycémie avant le dîner, et au mieux quatre à six fois par jour, c'est-à-dire avant chaque repas, au coucher et épisodiquement entre les repas.

■ L'utilisation des traitements par insuline biphasique (deux ou trois injections par jour) correspondant à un mélange en proportions fixes d'insuline rapide et d'insuline retard (type Humalog Mix® ou Novo Mix®) a l'avantage de la simplicité mais il ne permet pas le plus souvent une adaptation thérapeutique immédiate. Le malade finit alors par abandonner l'autosurveillance glycémique ou par ne la faire que de façon épisodique, par exemple une ou deux fois par jour à horaires variables, ou cinq mesures une journée par semaine.

■ **En réalité, seule une adaptation thérapeutique immédiate en fonction des résultats permet d'obtenir un parfait équilibre glycémique**. C'est d'ailleurs ce que réalisent les femmes diabétiques lors de la grossesse, avec six à huit mesures quotidiennes de la glycémie au bout du doigt, et adaptation thérapeutique immédiate pour ramener rapidement la glycémie dans la fourchette des valeurs souhaitées (*voir* chapitre 25).

Carnet de surveillance

Le carnet de surveillance diabétique permet la « double lecture » (horizontale et verticale) nécessaire pour pratiquer la « double adaptation des doses » (rétrospective et immédiate).
Il facilite la discussion rétrospective avec le médecin. Son statut a néanmoins changé avec le développement de l'éducation thérapeutique. D'un carnet de surveillance à l'usage du médecin, il est devenu un journal de bord à l'usage du diabétique. Un diabétique bien équilibré (HbA1c < 7 %) n'est pas obligé de tenir un carnet s'il estime que cela ne lui est pas utile personnellement.

L'existence de lipohypertrophies

Les lipohypertrophies doivent être recherchées systématiquement au niveau des bras et des cuisses, par l'inspection et la palpation. Parfois très importantes, elles perturbent la résorption de l'insuline, amenant souvent à utiliser des doses fortes d'insuline. Plusieurs études ont montré l'existence d'une corrélation entre le mauvais équilibre du diabète et la présence de lipohypertrophies. Il est donc important de maintenir l'éducation des patients sur les variations des points d'injection, même s'il est aujourd'hui conseillé de garder les mêmes territoires aux mêmes heures d'injection (par exemple : le ventre le matin car la résorption accélérée de l'insuline rapide permettrait de mieux contrôler le pic hyperglycémique suivant le petit-déjeuner, les bras le midi en raison de leur commodité et les cuisses le soir pour assurer une résorption plus lente des insulines retard).

La peur panique de l'hypoglycémie

La survenue d'hypoglycémies est évidemment une limite importante du traitement conventionnel par insuline. Néanmoins, la plupart des diabétiques tolèrent fort bien les hypoglycémies, et parfois même trop bien, quand ils n'en perçoivent plus les symptômes d'alerte et ont tendance à faire des hypoglycémies sévères répétées dont ils sous-estiment la gravité.

Au contraire, un petit nombre de diabétiques (5 à 10 %) présentent une peur panique de l'hypoglycémie avec une sensation de malaise dès que la glycémie atteint 1,20 g/L, voire plus, entraînant des resucrages intempestifs.

Le malade affirme ne pas supporter l'hypoglycémie pour des raisons variables :

- sensation de mort imminente au cours de l'hypoglycémie ;
- peur insupportable de perdre le contrôle de soi ;
- migraines atroces et prolongées ;
- accès mélancolique avec idées suicidaires ;
- peur de mourir dans la nuit, en particulier chez les personnes vivant seules ;
- peur de perdre leur anonymat en public et particulièrement dans les transports, notamment chez les personnes à tendance phobique…

Finalement, ces malades préfèrent « tout plutôt que l'hypoglycémie ». Ils en font d'ailleurs très peu, assurant une hyperglycémie permanente dont témoigne l'HbA1c souvent à 9 ou 10, voire 11 %. L'amélioration de cette peur de l'hypoglycémie peut passer par un soutien psychologique ou une psychothérapie. Dans certains cas, un traitement par ß-bloquants nous a semblé efficace en diminuant les symptômes adrénergiques de l'hypoglycémie et les céphalées. De même, un traitement par pompe à insuline peut être essayé dans le but de diminuer la brutalité des hypoglycémies, mais il n'est pas toujours accepté, en particulier chez les patients qui associent à cette peur panique de l'hypoglycémie une pseudo-acceptation de la maladie.

La cinquième cause de mauvais équilibre persistant du diabète est la peur phobique de la prise de poids chez des adolescentes ou des jeunes femmes

Elles maintiennent leur poids idéal grâce à une sous-insulinisation délibérée, parfois même en sautant carrément des injections d'insuline (avec des HbA1c très élevées dépassant 11 %). Cette sous-insulinisation est souvent utilisée pour « compenser » les excès alimentaires dus à des troubles du comportement alimentaire allant du grignotage à la boulimie en passant par les compulsions. Les poussées hyperglycémiques sont alors responsables de « cures de diurèse » osmotique entraînée par la glycosurie massive, évitant le recours aux laxatifs ou aux vomissements provoqués.

Volontiers transitoires chez les adolescentes, ces troubles peuvent se poursuivre chez des adultes.

On retrouve souvent chez ces jeunes femmes des troubles de la relation mère-fille, caractérisés par un défaut d'autonomisation. Faute d'avoir pu réaliser dans la petite enfance le deuil maternel (*« ma mère n'est pas parfaite mais je l'aime quand même ! »*), elles oscillent entre la passion fusionnelle et la haine « mortelle ».

Ces jeunes femmes, adolescentes prolongées, à la fois narcissiques et ayant une faible estime de soi, développent un culte quasi fanatique de la perfection, source d'échecs répétés. Leur quête du corps linéaire les amène à traquer la moindre rondeur jusqu'à devenir dysmorphophobiques. Ayant souvent une vision radicale des « choses de la vie » avec un clivage manichéen en

« noir et blanc », elles expriment souvent une recherche de sensations fortes, les amenant parfois à une attitude de défi face au diabète et à ses complications : « j'ai enfin l'impression de vivre ! » déclarait une jeune femme boulimique dont les complications du diabète l'amenaient à la cécité. Il est d'ailleurs remarquable que les troubles du comportement alimentaire cessent lorsque le corps est victime de blessures majeures (cécité, greffe de rein, amputation de pied ou de jambe…) ou lorsque la sensation de vide intérieur se trouve transitoirement comblée par l'existence d'une grossesse.

Ces troubles du comportement alimentaire et cette manipulation de l'insuline sont le plus souvent cachés au médecin, et doivent donc être systématiquement recherchés, avec compréhension et empathie pour la souffrance dont ils témoignent.

Une prise en charge rapprochée avec des consultations médicales et paramédicales alternées peut être utile. Le plus souvent il faut obtenir la collaboration d'un psychiatre.

Le trouble psychologique le plus fréquent à l'origine du mauvais équilibre du diabète est la pseudo-acceptation de la maladie

Véritable « refus conscient d'être diabétique », elle se manifeste pleinement chez 25 % des diabétiques environ. Les comportements liés aux phases d'acceptation d'une maladie figurent dans le tableau p. 141.

La pseudo-acceptation se caractérise par un clivage durable du malade entre le « moi diabétique » et le « moi non diabétique », le « moi diabétique » étant réduit au strict temps nécessaire pour réaliser les contraintes minimales, le plus souvent une ou deux injections avec refus de la troisième injection et des autocontrôles glycémiques.

Les patients en pseudo-acceptation évitent également l'hypoglycémie, moins en raison de son désagrément symptomatique qu'à cause du rappel inopportun du diabète qu'elle impose. De même, voulant oublier le diabète, ou en tout cas ne rien lui concéder, ils oublient souvent d'avoir du sucre dans la poche ! En fait cette pseudo-acceptation témoigne de la peur de perdre leur identité en étant « transformés en diabétiques ». *« Lorsque le diabète est apparu, je me suis dit : très bien ! Je ferai mes piqûres, mais cela ne changera rien à ma vie ! »*. Un autre malade déclarait : *« je ne veux pas avoir deux cartes d'identité ! »*. Et une autre : *« être diabétique, c'est vivre avec son double ! »*. En effet, ces malades pensent que le diabète, parfois assimilé à une tare, ne peut que les dévaloriser aux yeux des autres y compris parfois *aux* yeux de leurs proches, voire parfois de leur conjoint. En réalité, ils prêtent souvent aux autres les préjugés négatifs qu'ils ont eux-mêmes sur les patients diabétiques. Chez les jeunes diabétiques, on retrouve souvent la formulation d'une peur de perdre leurs amis si ceux-ci venaient à apprendre leur maladie. Dans deux tiers des cas environ, les malades présentant une pseudo-acceptation vivent leur diabète clandestinement au travail alors que seulement 10 % environ des diabétiques prétendant avoir une bonne acceptation de la maladie, cachent leur diabète à leur entourage professionnel.

Les diabétiques en pseudo-acceptation justifient habituellement leur attitude par une certaine pudeur et en tout cas un refus de l'exhibition. Ils tirent

argument d'une prétendue incompréhension de la maladie diabétique par leur entourage social ou familial. Ils affirment volontiers une force de caractère particulière se traduisant notamment par une activité intense, parfois même dangereuse sur le plan médical quand elle se fait sans règles de sécurité diabétologique. Il s'agit alors véritablement de conduites à risque lors d'activités professionnelles ou sportives telles que le motocross, la plongée sous-marine, les sports de combat. Cette suractivité apparaît comme une forme de compensation visant à vérifier de façon répétée le triomphe du « moi non diabétique ». *« Il faut bien que nous en fassions plus que les autres pour que nous soyons comme les autres ! »* commentait un malade âgé de la cinquantaine passionné de moto et d'escalade.

Finalement, la pseudo-acceptation est une façon pour le malade d'éviter la dépression que provoquerait selon lui l'acceptation des contraintes, vécues comme une véritable capitulation devant la maladie chronique. Il ne paraît pas parfaitement approprié de parler ici de déni, dans la mesure où ces patients sont souvent tout à fait conscients du risque qu'ils prennent pour l'avenir. Ils affirment même parfois qu'ils se supprimeront si les complications deviennent trop graves et si le diabète prend sa revanche *« du moins ajoutent-ils, j'aurais profité de la vie ! »*.

On conçoit que cette attitude de pseudo-acceptation soit renforcée par des contre-attitudes sociales fréquentes : surprotection de la famille, compassion ou sollicitude excessive des amis, discrimination sociale, en particulier au travail ou dans le sport.

Face à de tels malades, le discours médical lui-même est souvent en défaut.

On peut noter quatre types d'attitudes inadaptées :

- **la « dramatisation » et le jugement moralisateur :** menacer le malade des complications risque de renforcer la politique de l'autruche. Le médecin peut alors malgré lui être responsable de la fuite des patients chez un confrère moins exigeant qui se contentera de renouveler son ordonnance ;
- **la « banalisation » :** banaliser les contraintes, loin d'aider à leur acceptation, peut renforcer leur refus. Affirmer sans autre précision « qu'un diabétique peut et doit vivre normalement », peut déboucher sur des conduites « provocatrices », notamment sur le plan alimentaire…
- **la « promesse de la guérison » :** répondre à la pseudo-acceptation du malade à la recherche d'une guérison définitive par une escalade technologique (pompe implantable, voire greffe de pancréas isolée) peut être suivie de graves désillusions ;
- **la « résignation » :** à l'opposé, le diabétologue peut à son tour se résigner, face à ce qu'il perçoit comme un blocage, qu'il s'agisse d'une résignation agacée avec un malade qui accepte toutes les propositions thérapeutiques lors de la consultation et n'en applique aucune dès qu'il en est sorti, ou d'une résignation complaisante avec un malade sympathique communiquant aisément sur les sujets autres que sa maladie…

Au contraire, il paraît essentiel de faire prendre conscience au malade de son attitude de pseudo-acceptation, de l'aider à en rechercher les fondements, notamment dans son vécu avant la maladie (existence de deuils non faits ?), dans ses réactions et celles de son entourage lors de la découverte du diabète.

Une telle prise de conscience peut parfois suffire pour proposer des contrats partiels portant sur des changements de comportement. Cependant, des remaniements plus importants de la personnalité peuvent déclencher des réactions dépressives nécessitant l'aide d'un psychologue ou d'un psychiatre bien que la prise en charge psychologique de ces patients relève dans l'immense majorité des cas, entièrement de la responsabilité du médecin traitant lui-même.

Reste un groupe de patients, diabétiques insulinodépendants (environ 20 %) ayant du mal à accepter quotidiennement les contraintes du traitement

Certains ne supportent pas les contraintes diététiques, d'autres ne tolèrent pas la répétition des autocontrôles.

Souvent ces patients n'observent scrupuleusement leur traitement que pendant quelques semaines, puis abandonnent leurs efforts à l'occasion d'un incident quelconque de la vie quotidienne et concluent eux-mêmes : « je n'y arrive pas ! ». Les raisons de ces difficultés sont multiples : manque de confiance en soi, tendance dépressive, dépendance vis-à-vis des autres (« locus de contrôle externe »), difficultés de programmation des activités de la journée et de projection dans l'avenir, fatalisme… Ces patients peuvent être aidés par une prise en charge rapprochée avec des consultations tous les mois, alternant des consultations infirmières spécialisées et des consultations médicales, avec élaboration lors des consultations, de contrats portant sur des comportements précis.

Tableau 16.1
Comportements liés aux phases d'acceptation d'une maladie*

Stades	Patient	Exemple	Comportement habituel du praticien	Attitude adequate
Choc	Surpris à angoissé	*« Je ne réalise pas très bien »*	Donne un maximum d'instructions	Soutenir – aider le patient à se retrouver
Dénégation	Détaché, banalise	*« Il y a des maladies plus graves »*	Persuasif	Instaurer un climat de confiance Chercher en quoi le patient se sent menacé
Révolte	Agressif Revendicatif	*« C'est la faute de si… »*	Se sent attaqué Juge le patient caractériel	Chercher l'objet de sa révolte

(*Suite*)

Tableau 16.1 (*Suite*)
Comportements liés aux phases d'acceptation d'une maladie*

Stades	Patient	Exemple	Comportement habituel du praticien	Attitude adequate
Marchandage	Plus collaborant Manipulateur	*« Je n'accepterai pas une 2e injection »*	Irrité Remis en question	Négocier sur des points secondaires
Dépression	Triste, meditatif	*« Je réalise que je me suis servi de mon diabète pour… »*	Peu attentif	Renforcer l'écoute active, susciter un projet d'avenir
Acceptation	Tranquille Collaborant	*« Je vis avec et non pas malgré mon diabète »*	Gratifié	Renforcer la formation personnalisée du patient
Résignation	Passif Docile	*« Je m'en remets à vous Docteur »*	Dévoué	Éviter la chronicisation iatrogène
Pseudo-acceptation	Refuse consciemment de se sentir malade	*« Je refuse d'être un handicapé »*	Impuissant Menaçant	Tenter de rejoindre le niveau émotionnel

*D'après A. Lacroix, psychologue. Division d'Enseignement pour les maladies chroniques. Pr J.-P. Assal. Hôpital Cantonal Universitaire, Genève.

Annoncer un diabète insulinodépendant

Vous annoncez à une jeune femme de 24 ans, au lendemain d'un coma acidocétosique, qu'elle est diabétique et qu'elle devra faire des piqûres toute sa vie. Elle répond qu'elle pense que son diabète est différent de celui des autres, car il a une origine psychologique et elle est convaincue qu'elle va pouvoir guérir et éviter les piqûres.

Choisissez l'une des cinq réponses suivantes, en sachant que les premières paroles sont très importantes, ayant souvent des conséquences à long terme sur l'acceptation de la maladie. Elles restent souvent gravées dans la mémoire !

- « Tous les malades pensent comme vous, que le diabète a une origine psychologique, mais en réalité, votre pancréas ne sécrète plus d'insuline et il faut remplacer la sécrétion d'insuline normale par les injections. Vous verrez, ce n'est pas difficile, même les enfants se piquent plusieurs fois par jour sans problème ».
- « Vous ne pouvez pas vivre sans piqûre d'insuline. Si vous ne faites pas les injections quotidiennes, vous ferez un nouveau coma diabétique. Nous allons vous apprendre à faire les injections. Ce n'est pas difficile. Tout se passera bien ».

• « Votre problème psychologique n'est pas la cause de votre maladie. Vous avez une maladie du pancréas. Tout se passe comme si les cellules du pancréas qui sécrètent de l'insuline étaient devenues étrangères à votre organisme et avaient été rejetées. Il ne doit plus en rester qu'environ 10 %. Nous allons essayer de les préserver grâce à un traitement par pompe à insuline. Nous aurons ainsi une chance sur deux d'obtenir une rémission et de pouvoir traiter, au moins pour un temps, votre diabète par des comprimés. Mais si les glycémies s'élèvent à nouveau, il faudra impérativement que vous fassiez deux ou trois injections par jour. Vous verrez, ce n'est pas si dramatique ».
• « Vous avez eu des soucis importants… Qu'est ce qui vous est arrivé ?… Vous pensez que ces soucis ont pu déclencher la maladie… L'idée de vous piquer tous les jours vous paraît insupportable… C'est comme si le ciel vous tombait sur la tête !… Votre pancréas ne secrète plus ou presque plus d'insuline. On ne peut pas remplacer la sécrétion d'insuline par des comprimés. Il faut faire des injections avant chaque repas. Nous allons vous apprendre à les faire ».
• « Votre pancréas est détruit ou plus exactement les cellules du pancréas qui sécrètent l'insuline sont détruites. Pour le moment, on ne sait pas le remplacer et c'est pourquoi vous serez obligée de faire des piqûres d'insuline. Vous verrez, ce n'est pas difficile, et puis dans 10 ans on fera très sûrement des greffes qui permettront de guérir le diabète ou bien il y aura un pancréas artificiel. Allez courage ! »
Commentaires
• La première réponse vise à banaliser le discours de la malade (« tous les malades pensent comme vous ») et à minimiser les contraintes du traitement à vie (« mêmes les enfants »). Elle n'invite pas la malade à faire part de ses difficultés psychologiques et à exprimer son angoisse.
• La deuxième réponse, en ajoutant la menace du « coma » suscite la peur de la mort ! (« dramatisation »).
• La troisième réponse place le médecin sur le terrain de la connaissance scientifique, qui ne permet pas l'échange avec le malade. Le traitement par pompe est d'ailleurs un bon moyen pour le médecin de « garder le pouvoir » ! L'induction d'une rémission de l'insulinothérapie avec prescription d'hypoglycémiants oraux risque de susciter l'espoir d'une guérison et de déclencher un « syndrome de Damoclès ».
• La quatrième réponse reformule ce que dit la malade, lui montrant que le médecin l'a entendue et est disposé à entendre la nature des problèmes psychologiques qu'elle a évoqués. Elle explicite l'angoisse importante sous-jacente à l'affirmation de la malade et lui permet de l'exprimer si elle le souhaite. Mais elle n'ouvre pas la porte à de faux espoirs de guérison.
• La dernière réponse cherche à gommer l'angoisse, provoquée par l'incurabilité de la maladie, par la promesse d'une guérison prochaine rendue possible par les progrès scientifiques. Un certain nombre de malades risquent de « se cristalliser » sur cette attitude, refusant la prise en charge quotidienne réelle de leur maladie en attendant la greffe !

La psychologie du diabétique

« Dans mon adolescence, le diabète a eu un retentissement considérable sur ma psychologie. J'avais honte et je le dissimulais. Honte de l'attention particulière que je devais porter à ma personne et à des choses auxquelles les autres ne prêtaient aucune attention, comme l'heure des repas et la quantité des féculents ou de sucre qu'ils contenaient. Je rusais avec ma maladie et avec la vie même, pour avoir l'air d'être comme tout le monde. »

« Obnubilé par le souci de pouvoir faire semblant de vivre comme tout le monde, le jeune diabétique, ou le diabétique honteux, a du mal à imposer sa différence face aux autres. Il prend alors des risques pour son présent, mais surtout son avenir. La psychologie du diabétique, c'est essentiellement cela : cette difficulté à oser s'affirmer différent, alors que, pour l'essentiel, cette différence est presque imperceptible. »

Extrait de l'ouvrage de Philippe Barrier « Comment vit-on avec le diabète » Éd. Alain Schrotter. Guides blancs.

Pour en savoir plus

Assal JP, Gerber P, Lacroix A. L'éducation et la formation des patients dans le contrôle de leur diabète. In : Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P. Traité de Diabétologie. Éditions Pradel, Paris 1990 ; 644-56.

Barrier P. Échecs du traitement du diabète de type 1 – vécu du diabétique insulinodépendant et causes de l'échec thérapeutique, chap. 7, p. 236-42. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Colas C, Selam JL, Slama G. Instabilité du diabète et troubles du comportement alimentaire. In : Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion Médecine Sciences, Paris 1995 ; 271-86.

Grimaldi A., Sachon C., Hartemann-heurtier A. Échecs du traitement du diabète de type 1 – point de vue du diabétologue, chap. 7, p. 227-36. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Grimaldi A, Sachon C, Bensaid A, Casanova S. Fear of hypoglycaemia and/or pseudo-acceptance : what are the obstacles to control of insulin-dependent diabetes in the adult ? Practical Medicine. Diabète Métab 1995 ; 21 : 659

Grimaldi A, Sachon C, Bosquet F. Les diabètes comprendre pour traiter. Éditions Médicales Internationales, Paris 1995 : p. 129-36.

Lacroix A. Échecs du traitement du diabète de type 1 – point de vue du psychologue, chap. 7, p. 231-6. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

17

Les urgences métaboliques diabétiques avant l'hospitalisation et au service des urgences

- **Le coma acidocétosique peut être révélateur du diabète insulinodépendant. Chez un diabétique bien éduqué, il ne doit plus s'observer. Une « gastro-entérite » chez un diabétique insulinodépendant, est jusqu'à preuve du contraire, une cétose débutante !**
- **Le coma hyperosmolaire est de pronostic grave en raison du terrain sur lequel il s'observe. Dans l'immense majorité des cas, il pourrait être évité par une simple surveillance de la glycémie capillaire, de la glycosurie et de la diurèse.**
- **L'acidose lactique secondaire aux biguanides est exceptionnelle. Son existence même est aujourd'hui discutée. Toutefois, sa gravité impose le respect strict des contre-indications légales des biguanides, essentiellement le risque d'insuffisance rénale sévère.**

Le coma hyperosmolaire

Il réalise une déshydratation massive intra- et extracellulaire dont le traitement nécessitera la perfusion de 8 à 12 litres en 24 heures. Il entraîne le décès dans 20 à 30 % des cas et pourtant il pourrait toujours être prévenu !

Ce que doit savoir (et faire) le médecin traitant devant un coma hyperosmolaire

Ce coma avec déshydratation massive met plusieurs jours à s'installer

Dans tous les cas, il peut être prévenu à la phase initiale associant hyperglycémie et hyponatrémie, c'est-à-dire à un stade où l'osmolarité est encore normale ou peu élevée. Il suffit alors d'instaurer une hydratation par des boissons abondantes et une insulinothérapie sous-cutanée à faibles doses, en assurant parallèlement une surveillance quotidienne voire pluriquotidienne.

La physiopathologie

La physiopathologie de ce coma permet de comprendre son auto-aggravation. Une infection ou une diarrhée, ou une prise de corticoïdes, sont responsables d'une hyperglycémie avec apparition d'une polyurie. Mais le malade qui perçoit mal la soif (vieillard) ou ne peut l'assouvir (déficit neurologique), boit insuffisamment. Une déshydratation extracellulaire se développe avec hypotension artérielle et insuffisance rénale fonctionnelle.

Dans un premier temps, l'hyperglycémie est responsable d'une hyperosmolarité extracellulaire entraînant une sortie d'eau et de potassium du secteur cellulaire. Le ionogramme sanguin révèle alors l'association à l'hyperglycémie d'une hyponatrémie et d'une hyperkaliémie, l'osmolarité est encore normale. Puis, lorsque s'installe l'insuffisance rénale fonctionnelle, la polyurie n'est plus vraiment osmotique, la natriurèse diminue, la natrémie commence à s'élever. À l'hyperglycémie s'associe une natrémie normale ou élevée. On obtient alors une forte hyperosmolarité avec déshydratation intracellulaire responsable de troubles de conscience. L'osmolarité peut être calculée par la formule :

$$\text{osmolarité} = (\text{Na} + 13) \infty 2 + \text{Glycémie (mmol/L)}$$

(normale : 310 mosm/L).

Par convention, on parle de coma hyperosmolaire lorsque l'osmolarité calculée dépasse 350 mosm/L.

Comment expliquer le retard habituel du diagnostic ?

Comment l'expliquer en effet, alors qu'il faut plusieurs jours d'hyperglycémie et de polyurie pour que s'installe le coma hyperosmolaire ?

Par plusieurs raisons :

- il s'agit souvent d'un diabète considéré jusque-là comme peu important, et même une fois sur deux le diabète est totalement méconnu ;
- **le terrain électif est le vieillard**, percevant mal la soif ou ayant du mal à l'exprimer en raison de troubles neurologiques (hémiplégie, démence…). Signalons toutefois une forme de coma hyperosmolaire particulier, observée volontiers chez les sujets antillais adultes jeunes, consommateurs de grandes quantités de boissons sucrées (sodas, jus de fruits…) ;
- l'attention est attirée par la **cause déclenchante** (accident vasculaire cérébral, pneumonie ou toute infection, diarrhée, maladie de Horton, etc.).

L'absence de diabète connu chez une personne âgée n'est donc en aucune façon une garantie contre la survenue d'un coma hyperosmolaire.

Il est donc essentiel de penser systématiquement à la possibilité d'un coma hyperosmolaire, en particulier chez une personne âgée soumise à des traitements corticoïdes ou diurétiques

Une surveillance systématique de la glycémie, de la glycosurie et du bilan hydrique est nécessaire et suffisante pour éviter le coma hyperosmolaire.

Ce que doit savoir (et faire) l'interne aux services des urgences devant un coma hyperosmolaire

Le diagnostic repose sur le calcul de l'osmolarité

Une natrémie « normale » à 140 mEq/L n'est pas normale si la glycémie concomitante est à 8 g/L (44 mmol/L !). La présence d'une cétonurie à 1 ou 2 croix n'élimine pas le diagnostic de coma hyperosmolaire. Il peut en effet s'agir d'une cétonurie de jeûne et la réserve alcaline peut être modérément abaissée en raison d'une discrète acidose métabolique. Le diagnostic d'acidocétose ne serait pas catastrophique s'il n'entraînait pas une sous-évaluation des besoins hydriques. L'important est donc de diagnostiquer l'hyperosmolarité et de prévoir des perfusions allant de 8 à 12 L/24 h avec les deux premiers litres passant en deux heures.

Les deux premiers litres

Ils doivent être apportés par du sérum physiologique iso-osmotique (NaC1 à 9 g/L), quelle que soit la valeur initiale de la natrémie car de toute façon il existe un déficit sodique global, et le sérum physiologique (contrairement au sérum glucosé) est un soluté de remplissage efficace permettant d'éviter le choc hémodynamique.

La diurèse

Un des éléments essentiels de la surveillance est la diurèse, car si le malade n'urine pas malgré une réhydratation intensive, il faut disposer d'une mesure de la pression veineuse centrale et donc transférer le malade en service de réanimation.

Traiter non seulement la déshydratation mais aussi la cause déclenchante

Il faut aussi le plus souvent prescrire une antibiothérapie à large spectre après avoir réalisé des prélèvements locaux et des hémocultures.

Principales causes déclenchantes du coma hyperosmolaire

- Infection
- Diarrhée, vomissements
- Trouble neurologique cérébral
- Diurétiques
- Corticoïdes
- Nutrition entérale ou parentérale mal conduite
- **et dans tous les cas, défaut de surveillance**
  - de la diurèse ;
  - du bilan hydrique ;
  - de la glycémie capillaire au bout du doigt ;
  - du ionogramme sanguin.

L'élément thérapeutique peut-être le plus important et pourtant le plus mal compris et donc le plus souvent mal réalisé, est la prévention des complications secondaires de la déshydratation massive et de l'alitement

Ce sont en effet ces complications qui font la gravité pronostique du coma hyperosmolaire, entraînant le décès dans 20 à 30 % des cas. Le plus souvent en effet, le malade décède avec un ionogramme sanguin et une glycémie normalisés, mais victime de dénutrition, d'escarres, de thrombose, d'abcès du poumon, de parotidite suppurée.

Il faut donc dès le début de la prise en charge prévenir :

- *les thromboses veineuses et artérielles* par une héparinothérapie ;
- *l'obstruction bronchique* par l'humidification par aérosol, puis dès que cela sera possible grâce à une kinésithérapie ;
- *la parotidite suppurée* par des soins buccaux pluriquotidiens ;
- *les infections oculaires* par l'instillation régulière de collyres ;
- *les escarres* par la mise du malade sur lit fluidisé…

Schéma de protocole de traitement du coma hyperosmolaire

- **Réhydratation** :
  - 1 litre en une demi-heure,
  - 1 litre en une heure,
  - 1 litre en deux heures,
  - puis 1 litre toutes les trois heures.
- **Sérum physiologique** à 9 ‰ pour les deux ou trois premiers litres. Glucosé à 2,5 % ou sérum physiologique à 4,5 ‰ ultérieurement. Si hypotension : substituts du plasma.
- **Chlorure de potassium**, à partir du troisième litre de perfusion, et après résultat du ionogramme sanguin (sauf si oligo-anurie).
- **Insulinothérapie** : 10 unités par heure jusqu'à glycémie ≤13,75 mmol (2,50 g/L), puis 3 ou 4 unités par heure.
- **Si besoin, antibiotiques, après hémocultures**.
- **Héparine de bas poids moléculaire** à doses préventives (Fraxiparine® 0,3 mL ou Lovenox® 0,4 mL).
- **Humidification bronchique**, aspiration pharyngée, soins de la cavité buccale.
- **Protection des conjonctives** : collyre antiseptique, sérum physiologique.
- Lit fluidisé, soins anti-escarres.
- **Surveillance** :
  - toutes les heures : conscience, pouls, TA, diurèse, glycémie capillaire ;
  - toutes les quatre heures : ionogramme sanguin, ECG, glycémie.

Se préoccuper seulement de la glycémie et du ionogramme sanguin serait ne pas comprendre la gravité d'une déshydratation aussi importante chez un vieillard.

Le coma acidocétosique

Il complique ou révèle essentiellement le diabète insulinodépendant, mais dans 10 à 15 % des cas, il s'agit d'un diabète non insulinodépendant en situation de stress biologique (hypersécrétion de catécholamines et de glucagon due à une infection sévère ou à un accident cardiovasculaire, ou encore à une intervention chirurgicale). Son traitement repose sur l'hydratation et l'insulinothérapie en urgence. Un diabétique insulinodépendant bien éduqué ne doit pas faire de coma acidocétosique.

Ce que doit savoir (et faire) le médecin traitant devant un coma acidocétosique

La symptomatologie de l'acidocétose peut être trompeuse

surtout lorsqu'elle révèle le diabète insulinodépendant.

Elle peut prendre la forme d'un syndrome abdominal avec douleurs, vomissements, surtout chez l' enfant et l' adolescent. On ne devrait pas parler de « gastro-entérite » chez un diabétique insulinodépendant sans avoir recherché préalablement une cétonurie.

Le tableau peut être d'allure respiratoire avec une hyperpnée due à l'acidose métabolique.

Enfin, parfois le malade se plaint d'asthénie intense, de crampes et de troubles de la vue (ces troubles de la vue transitoires sont dus à un défaut d'accommodation provoqué par l'hyperglycémie et non à une rétinopathie).

Il faut savoir rechercher des causes masquées :

- **une infection** pas toujours évidente et parfois apyrétique (il peut s'agir d'une pyélonéphrite ou d'un simple abcès dentaire) ;
- **un accident cardiovasculaire,** en se rappelant que l'infarctus du myocarde est très souvent indolore chez le diabétique ;
- **une panne de pompe portable à insuline** (certaines pannes, telles que la sortie du cathéter du tissu sous-cutané ou par la perforation d'un cathéter ne provoquent aucune alarme ; une panne de pompe expose rapidement à la cétose en raison de l'absence de réserve sous-cutanée d'insuline).

Quand faut-il rechercher une cétonurie chez un diabétique insulinodépendant ? (Bandelette Kéto-Diastix ou Kéto-Diabur Test)

En cas :
- d'hyperglycémie capillaire > 3 g/L ;
- de douleur abdominale ;
- de vomissements ;
- de crampes musculaires ;
- d'infection aiguë ;
- de perte pondérale rapide ;
- de panne de pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline.

Dans tous les cas, lorsque la glycémie est supérieure à 3 g/L ou lorsqu'il existe des symptômes évocateurs (nausées, douleurs abdominales, crampes, soif…) il est indispensable de rechercher une cétonurie.

Il importe de ne pas reproduire l'erreur habituellement commise par le malade lui-même

Il ne faut pas tenir le raisonnement erroné suivant : « j'ai une angine ou une grippe, donc je mange moins, donc je risque l'hypoglycémie, donc je diminue mes doses d'insuline »… ainsi se développe une cétose, qui provoque des nausées. En conséquence, le malade mange encore moins et finit par ne plus manger… Par peur du coma hypoglycémique, il arrête même complètement l'insuline, et arrive à l'hôpital dans un coma acidocé-tosique sévère comportant un risque vital.

La réponse correcte est la suivante :

À retenir

Dans toute situation de stress, le diabétique doit faire ses injections d'insuline retard comme à l'accoutumée + surveiller les glycémies capillaires et la cétonurie de façon rapprochée, par exemple toutes les trois heures, et injecter des suppléments d'insuline rapide, ou mieux « ultrarapide » (Humalog® ou Novo Rapid®), à la demande en fonction des résultats (par exemple : 4 à 5 unités d'insuline rapide ou « ultrarapide » si la glycémie est supérieure à 2 g/L avec 1 croix de cétonurie, 8 ou 10 unités s'il existe 2 ou 3 croix de cétonurie).
Dans les situations de stress biologique, ce qui est important pour décider des doses d'insuline à injecter, ce sont les résultats de la glycémie et de la cétonurie et non ce que mange le malade.
Cependant, **si le malade ne peut rien avaler** en raison de vomissements subintrants, il est impératif de **l'hospitaliser d'urgence pour mise en place d'une perfusion intraveineuse**.
Dans tous les cas, il ne faut jamais arrêter l'insulinothérapie (ne pas oublier qu'un sujet normal à jeun a encore une insulinosécrétion basale continue après plusieurs jours de jeûne).

Dans de vieux traités de médecine, on retrouve un autre type de recommandation également erronée : « que faire lorsqu'un diabétique insulinodépendant a la grippe ? Réponse : si le malade ne s'alimente pas, lui recommander la prise de jus de fruit ou d'eau sucrée, mais surtout ne pas changer la dose d'insuline car la grippe passera ! »… mais la grippe peut augmenter de façon importante les besoins en insuline !

Comprendre l'erreur habituelle de raisonnement des diabétiques aboutissant à l'acidocétose sévère

Le diabétique insulinodépendant est habitué à raisonner en fonction de l'hypoglycémie. L'expérience quotidienne lui a appris à ses dépens, que s'il injecte sa dose d'insuline habituelle tout en mangeant moins, il aura une hypoglycémie.

Survient une infection (angine, bronchite, pneumonie…). Le malade n'a pas faim et mange moins. En conséquence, il diminue sa dose d'insuline, alors même que l'infection entraîne le plus souvent une augmentation importante des besoins en insuline.
Apparaissent alors une hyperglycémie et une cétose, responsables de nausées. Le malade mange encore moins. Très « logiquement », il diminue encore son insuline, et parfois a tellement peur de l'hypoglycémie, qu'il absorbe une quantité importante de jus de fruits sucrés… jusqu'à l'arrivée à l'hôpital, en coma acidocétosique.

Ce que doit savoir (et faire) l'interne de garde au service des urgences devant un coma acidocétosique

Le premier traitement de l'acidocétose est l'hydratation

Elle se pratique avec environ 6 litres en 24 heures dont la moitié doit passer dans les six premières heures (1 litre en une heure, 1 litre en deux heures, puis 1 litre en trois heures).

Le traitement de l'acidose est l'insulinothérapie

On n'a pas recours à la perfusion de bicarbonate. La perfusion de bicarbonate iso-osmotique à 14 ‰ n'est utile que lorsque le pH est inférieur à 7 pour éviter un collapsus irréversible.

Ne jamais perfuser de liquide hypo-osmolaire

Ce liquide (glucosé à 2,5 %) favorise la survenue d'un œdème cérébral, ou de liquide hyperosmolaire (bicarbonate molaire à 84 ‰ ou semi-molaire à 42 ‰ qui entraîne des mouvements hydroélectrolytiques brutaux et dangereux).

Un point essentiel de la surveillance concerne la kaliémie

Le but du traitement est de maintenir une kaliémie normale et non de restaurer le déficit potassique global. Il faut apporter dans les perfusions du chlorure de potassium dès que la kaliémie atteint 4 mEq/L, sans attendre l'installation de l'hypokaliémie. Faute de sa prévention, celle-ci serait en effet inévitable en raison de la persistance de la diurèse osmotique et de l'entrée du potassium dans les cellules induites par le traitement (correction de l'acidose, insulinothérapie).

L'insuline

Elle peut être administrée à la seringue électrique ou en bolus horaire intraveineux. Dans tous les cas, y compris lorsqu'on utilise la seringue électrique, la surveillance de la glycémie capillaire et de la cétonurie doit être horaire.

Le traitement de la cause déclenchante est impératif.

Une antibiothérapie s'impose au moindre doute de cause infectieuse sans tenir compte de la numération-formule sanguine et de la température initiale.

Veiller à la simplicité des prescriptions

Il est nécessaire de veiller aussi à leur parfaite compréhension par l'équipe soignante. Il n'y a pas lieu de perfuser du phosphore ou du magnésium ni de se préoccuper d'une hyperamylasémie asymptomatique…, moyennant quoi le pronostic est bon avec un taux de décès inférieur à 5 %.

Protocole de traitement de l'acidocétose diabétique sévère

Insulinothérapie

- à la pompe intraveineuse
- ou en bolus horaire intraveineux (10 unités par heure).
- Lors de la disparition de la cétose, on passe à :
- 3–4 unités par heure à la pompe
- ou bien aux injections sous-cutanées toutes les trois heures, en fonction de la glycémie capillaire (après avoir fait une dernière injection intraveineuse de 10 unités en même temps que l'injection sous-cutanée, pour éviter tout hiatus insulinémique).

Réhydratation hydroélectrolytique

- 1 litre en une heure,
- 1 litre en deux heures,
- 1 litre en trois heures,
- 1 litre toutes les quatre heures.

On commence par :

- 500 mL ou 1 litre de bicarbonate iso-osmotique à 14 ‰ en cas d'acidocétose sévère (pH $\leq$ 7),
- puis 1 à 2 litres de sérum physiologique à 9 ‰,
- puis du glucosé isotonique avec 4 g de NaCl et 4 g de KCl par litre.

Le potassium est en général apporté à partir du troisième litre, après contrôle du ionogramme sanguin et de l'ECG, et en surveillant la diurèse. La dose de potassium est adaptée en fonction des ionogrammes sanguins toutes les quatre heures. On ne doit pas en général, dépasser 2 g de KCl en une heure.

Si besoin, antibiothérapie IV après hémocultures et prélèvements locaux. L'isolement du germe permettant une antibiothérapie spécifique (Augmentin® ou céphalosporine de troisième génération ou Tienam®, ou association érythromycine + amoxicilline).

La posologie des antibiotiques doit être adaptée en tenant compte de l'insuffisance rénale fonctionnelle habituelle.

Si besoin, héparine de bas poids moléculaire à doses préventives

Surveillance

- Toutes les heures : conscience, fréquence respiratoire, pouls, pression artérielle, diurèse, éventuellement température, cétonurie, glycémie capillaire.
- Toutes les quatre heures : ionogramme sanguin, glycémie, réserve alcaline, ECG.

Ce qu'il ne faut pas faire : les erreurs fréquentes lors du traitement de l'acidocétose

• **Apporter en excès des bicarbonates** ; utiliser des bicarbonates semi-molaires ou molaires, alors que l'apport de bicarbonates doit être limité à un maximum de 1 litre de bicarbonate iso-osmotique à 14 ‰, uniquement en cas d'acidocétose sévère.
• **Utiliser des liquides hypo-osmotiques** entraînant une baisse trop rapide de la glycémie (alors qu'il est souhaitable que la glycémie reste supérieure à 2 g/L pendant plus de 12 heures pour ne revenir à la normale qu'en 24 heures).
• **Suspendre l'insulinothérapie** en raison d'une hypoglycémie alors qu'il faut passer au glucosé à 5 % ou au glucosé à 10 %, accélérer au besoin la perfusion, et maintenir l'insulinothérapie sans hiatus.
• **Attendre l'hypokaliémie pour apporter du potassium**, alors qu'il faut ajouter dans les perfusions du chlorure de potassium dès que la kaliémie atteint 4 mEq/L.
• **Éliminer le diagnostic d'infection** sous prétexte qu'il n'y a pas d'hyperthermie alors que l'acidocétose est responsable d'une hypothermie, même en cas d'infection.
• **Confondre simple cétose et acidocétose**, en particulier ne pas penser au diagnostic de coma hyperosmolaire ou d'acidose lactique parce qu'il existe une croix d'acétone dans l'urine.

Apprendre aux diabétiques à prévenir l'acidocétose sévère

• **En surveillant** quotidiennement l'équilibre glycémique, et en adaptant le traitement.
• **En n'oubliant pas** de rechercher la cétonurie lorsque la glycémie capillaire atteint ou dépasse 3 g/L ou en cas d'apparition de symptômes cardinaux (soif, polyurie, amaigrissement, asthénie, nausées, etc.).
• **En étant particulièrement vigilant** (c'est-à-dire en multipliant les autocontrôles glycémiques) dans des situations telles qu'une infection, une extraction dentaire, une intolérance digestive, un long voyage, une erreur dans le traitement habituel.
• **En ajoutant** au traitement habituel des suppléments d'insuline rapide sous-cutanée, de 5 à 10 unités lorsqu'il existe une cétonurie et une glycosurie importante. Les injections sont répétées toutes les trois heures tant que persiste la cétonurie. Si après trois ou quatre injections d'insuline rapide, la cétonurie persiste, le diabétique doit prendre contact sans délai avec son médecin traitant ou venir à l'hôpital. L'hospitalisation s'impose si les vomissements interdisent l'alimentation.
• **En vérifiant** que le diabétique, dont l'insulinothérapie habituelle ne comprend pas d'insuline rapide, a néanmoins chez lui un flacon ou des cartouches d'insuline rapide non périmés, dont il connaît l'indication et les modalités d'utilisation en cas de déséquilibre aigu du diabète.

L'acidose lactique

Le risque d' acidose lactique provoqué par la metformine a été très surestimé en raison de sa fréquence avec l'ancienne phenformine (Insoral) depuis longtemps retirée du commerce. Il est remarquable que dans l'étude UKPDS, où les malades bénéficiaient d'une surveillance régulière et où les contre-indications de la metformine étaient respectées, il n'y a pas eu, sur 20 ans, un seul cas d'acidose lactique sous metformine. De même, depuis l'admission de la metformine sur le marché américain en 1993, une pharmacovigilance précise a été mise en œuvre, qui n'a pas montré d'augmentation du risque d'acidose lactique chez les diabétiques traités par metformine par rapport à ceux ne prenant pas de metformine.

Cependant, il s'agit d'un événement redoutable, qui entraîne le décès dans plus de 50 % des cas.

Ce que doit savoir (et faire) le médecin traitant devant une acidose lactique

Il est indispensable de respecter les contre-indications des biguanides (Glucophage, Stagid, Glucinan), et d'abord et avant tout l'insuffisance rénale ; la posologie doit être réduite à un seul comprimé par jour lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, et le médicament doit être définitivement stoppé lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. La metformine est également contre indiquée en cas d'alcoolisme, d' insuffisance hépatocellulaire patente, d'insuffisance cardiocirculatoire évolutive, d'insuffisance respiratoire sévère, de greffe rénale, hépatique ou cardiaque. En revanche, un antécédent d'infarctus du myocarde sans séquelles d'insuffisance cardiaque clinique n'est pas une contre-indication à la prescription de la metformine.

De même, une stéatose hépatique avec des transaminases à une fois et demi à deux fois la normale, n'est pas une contre-indication, au contraire à la metformine.

De même, les biguanides doivent être arrêtés impérativement :

- **avant une anesthésie générale programmée**, c'est-à-dire la veille au soir et le matin de l'anesthésie, avec reprise du traitement en même temps que l'alimentation ;
- de même après une exploration radiologique comportant une injection de produit iodé (scanner avec injection, urographie intraveineuse, angiographie…). Il faut supprimer la prise qui précède l'examen et ne reprendre la metformine que deux jours après l'examen, après s'être assuré de la normalité de la créatininémie.

En revanche, il n'y a pas lieu d'arrêter les biguanides lors de l'angiographie rétinienne à la fluorescéine qui ne comporte pas d'injection iodée.

Ce que doit savoir (et faire) l'interne des urgences devant une acidose lactique

Lorsqu'un diabétique arrive aux urgences pour une infection sévère ou un accident cardiovasculaire ou dans un contexte chirurgical, il est **impératif d'arrêter immédiatement les biguanides**.

L'acidose lactique est de diagnostic souvent difficile, d'autant qu'elle est rare. Elle se présente comme une acidose métabolique sévère chez un diabétique et on pense à une acidocétose, d'autant qu'il peut exister une ou deux croix de

cétonurie. Mais on est frappé par la modestie habituelle de la déshydratation, par la présence d'un syndrome polyalgique avec des **douleurs thoraciques et musculaires**, par l'existence fréquente d'un choc et de pathologies associées telles qu'une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, un alcoolisme, un SIDA. Enfin, si le diagnostic n'a pas été évoqué, on doit corriger le diagnostic initial d'acidocétose devant l'absence de réponse favorable après les premières heures de traitement. Il faut doser les lactates, transférer le malade en réanimation pour épuration extrarénale et apport massif de solutés tampons.

Le coma hypoglycémique chez le diabétique traité

Il peut survenir chez le diabétique insulinodépendant traité par l'insuline ou chez le diabétique non insulinodépendant traité soit par l'insuline, soit par les sulfamides hypoglycémiants. En revanche, les biguanides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les glitazones, les gliptines et les analogues du GLP1 ne provoquent pas d'hypoglycémie sévère.

L'hypoglycémie est fréquente et grave, voire mortelle, sur certains terrains : alcoolisme, insuffisance rénale, dénutrition, grand âge.

Au domicile du malade et pendant le transport, comment traiter ?

Le traitement le plus efficace du coma hypoglycémique est l'injection intraveineuse de deux à quatre ampoules de **glucosé hypertonique à 30 %**, avec installation secondaire d'une perfusion de glucosé à 5 ou à 10 %.

L'injection de glucagon peut être réalisée chez le diabétique insulinodépendant par voie intramusculaire ou sous-cutanée, et au besoin répétée 10 minutes après une première injection. Elle peut également être utilisée en cas d'hypoglycémie sévère chez un diabétique insulinonécessitant. En revanche, elle est contre indiquée chez le diabétique non insulinodépendant traité par sulfamides hypoglycémiants car le glucagon conserve alors son effet insulinosécréteur risquant d'aggraver l'hypoglycémie. Dans ce cas, le traitement est l'injection IV de glucosé hypertonique.

Faut-il toujours hospitaliser le malade ?

S'il s'agit d'un diabétique non insulinodépendant, la réponse est OUI, car l' hypoglycémie risque de réapparaître quelques heures après le traitement initial en raison de la durée d'action prolongée des sulfamides hypoglycémiants. Il faut donc maintenir une perfusion de glucosé à 5 ou 10 % pendant 24 à 48 heures. De plus, la survenue d'un coma hypoglycémique sous sulfamides hypoglycémiants amène à revoir les indications, à adapter le traitement en évitant de recourir aux sulfamides les plus puissants et à reprendre l'éducation du patient et de son entourage.

Par contre, la survenue d'un coma hypoglycémique chez un diabétique insulinodépendant n'entraîne pas automatiquement l'hospitalisation. Le malade peut rentrer chez lui à un certain nombre de conditions :

- il est sorti de son coma, ne présente aucun déficit neuro-psychologique, a du sucre dans sa poche ;
- il ne vit pas seul et ne rentre pas seul chez lui ;

- il a du glucagon chez lui, et une tierce personne saurait le lui injecter ;
- il est bien éduqué et pratique l'autosurveillance glycémique ;
- il sait l'erreur qu'il a commise à l'origine de ce coma hypoglycémique (retard de repas, activité physique inhabituelle, erreurs de doses d'insuline…) ;
- enfin, son diabétologue est prévenu et il le consultera dans les jours qui suivent.

Faute de répondre à ces critères, il est sage de prévoir l'hospitalisation du malade. **Encore faut-il que cette hospitalisation ne soit pas l'occasion de déséquilibrer le diabète !** Il ne faut pas interrompre mais au contraire poursuivre le traitement habituel du malade. L'interne de garde doit donc rédiger sa prescription jusqu'au lendemain matin, afin qu'il n'y ait pas de hiatus dans l'insulinothérapie. Faute de respecter cette règle, il arrive ainsi qu'un malade diabétique insulinodépendant soit hospitalisé la nuit pour hypoglycémie rapidement guérie, et se retrouve le lendemain midi en cétose débutante n'ayant pas reçu son injection habituelle d'insuline matinale… *(L'hospitalisation en milieu non spécialisé met trop souvent en danger le diabétique insulinodépendant. Il est souvent prudent d'écouter ce que propose le diabétique lui-même quand il s'agit d'un patient expérimenté !).*

Le diabétique en situation d'agression

(Infection, accident cardiovasculaire, périodes pré- et postopératoires)

Dans ces situations de stress, les hypoglycémiants oraux doivent être arrêtés et il faut impérativement recourir à l'insuline.

Une vieille règle diabétologique voulait que l'on arrête les injections d'insuline retard et que l'on n'utilise que l'insuline rapide (insuline Actrapid ou insuline Ordinaire par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée). Cette recommandation a eu pour effet d'induire souvent une insulinothérapie discontinue dite « on-off » avec une prescription sur le mode suivant :

« faire l'injection d'insuline rapide sous-cutanée en fonction des glycémies capillaires toutes les six heures :

- si glycémie $<$ 1 g/L = 0,
- si glycémie $\leq$ 1 g/L = 5 unités,
- si glycémie $>$ 2 g/L = 10 unités,
- si glycémie $>$ 3 g/L = 15 unités,
- si glycémie $>$ 4 g/L = 20 unités ».

Ainsi, le diabétique insulinodépendant insulinoprive qui a 0,60 g/L ne reçoit pas d'insuline ; six heures plus tard, il se retrouve donc à 4 g/L avec une cétonurie : il reçoit alors 20 unités d'insuline et replonge dans les heures suivantes en hypoglycémie à 0,50 g/L, moyennant quoi il ne reçoit à nouveau pas d'insuline et remonte immanquablement à 3,50 g/L, et ainsi de suite… « on-off – on-off… »

Nous proposons donc dans tous les cas, chez les diabétiques insulinodépendants comme chez les diabétiques non insulinodépendants, de renoncer à ce schéma « on-off » en adoptant le schéma « basal bolus ».

Lorsque le malade ne s'alimente pas

S'il est hospitalisé en réanimation (ou en salle de travail lors de l'accouchement) on peut recourir à une perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique avec une perfusion de base adaptée en fonction des glycémies au bout du doigt réalisées toutes les demi-heures ou toutes les heures.

Une règle nous apparaît très importante : l'insulinothérapie intraveineuse implique une surveillance au moins horaire des glycémies capillaires.

Quand le malade s'alimente

ou quand la situation ne justifie pas une surveillance horaire, mieux vaut recourir à la voie sous-cutanée avec :

- **une insulinothérapie de base** réalisée par une injection d'insuline Lantus ou par deux injections d'insuline NPH (Insulatard®, NPH Umuline®) ou Detemir®. La dose totale d'insuline de base doit être la moitié de la dose totale d'insuline du traitement antérieur du diabétique insulinodépendant ou pour un diabétique non insulinotraité, comprise entre 0,15 et 0,30 U/kg/j ;
- **associée à des bolus d'insuline rapide ou « ultrapide** » réalisés aux heures souhaitées en fonction des glycémies capillaires et des objectifs fixés. Si le malade s'alimente tout en étant dans une situation justifiant une surveillance

Tableau 17.1

Exemples de prescription d'insuline dans les jours suivant une opération alors que le malade a repris son alimentation.

Faire l'insuline Lantus® : 24 U ou NPH Detemir® 12 U matin, 12 U soir + insuline ultrarapide (Humalog® ou Novo Rapid®) en fonction des glycémies au bout du doigt :

Glycémie g/l	Matin	Midi	15 h	dîner	22 h	1 h	4 h
< 0,70	5 après petit-déjeuner	5 après déjeuner	collation	5 après dîner	collation	collation	collation
≥ 07,0	5 avant	5 avant	0	5 avant	collation	collation	collation
≥ 01,1	6 avant	6 avant	0	6 avant	0	0	0
≥ 04,1	7 avant	7 avant	0	7 avant	0	0	0
≥ 07,1	8	8	0	8	0	0	0
≥ 2	9	9	2	9	2	0	2
≥ 03,2	10	10	3	10	3	2	3
≥ 06,2	11	11	4	11	4	3	4
≥ 3	13	13	6	13	6	4	6

Les doses ne sont fournies ici qu'à titre indicatif. S'il s'agit d'un diabétique non insulinodépendant ou d'un diabétique insulinodépendant à haut risque hypoglycémique, on peut supprimer l'injection d'insuline rapide prandiale si la glycémie est inférieure à 0,80 g/L avant les repas (si l'injection d'insuline rapide est nécessaire, on la fera après, et non avant le repas). En revanche, l'injection d'insuline lente sera faite systématiquement. On ne fera jamais d'injection d'insuline rapide au coucher sans demander un contrôle de la glycémie capillaire dans la nuit.

rapprochée, par exemple en post-opératoire, on peut proposer un contrôle de la glycémie capillaire au bout du doigt sept fois par jour : avant le petit déjeuner, avant le déjeuner de midi, à 15 heures, avant le dîner, à 22 heures, à 1 heure et à 4 heures du matin, en fixant les doses d'insuline rapide ou « ultrapide » en fonction des glycémies capillaires, de l'alimentation éventuelle et de l'objectif souhaité.

Les objectifs sont en effet variables selon les situations

- S'il s'agit d'un accident ischémique cardiaque ou cérébral, ou d'une chirurgie cardiaque ou neurologique, on cherchera à obtenir des glycémies comprises entre 0,80 et 1,40 g/L car l'hyperglycémie est un facteur d'aggravation du stress ischémique. Le plus souvent, il faut recourir à une infusion insulinique intraveineuse débutant au plus tôt et en cas de chirurgie au moment de l'induction de l'anesthésie, et prolongée pendant 3 jours. En cas d'accident ischémique cardiaque ou cérébral, il semble important de réduire l'hyperglycémie au dessous de 1,40 g/L avant la reperfusion, pour éviter la majoration du stress oxydant. Si le malade s'alimente, il est recommandé de faire des injections supplémentaires d'insuline rapide sous cutanées ou de réaliser des bolus rectangulaires intra-veineux (par exemple + 2 unités/h pendant 2 heures) ;
- s'il s'agit d'une chirurgie générale, en particulier orthopédique ou stomatologique, ou pour toute autre cause d'hospitalisation, on cherchera un équilibre glycémique moins strict, permettant d'éviter l'infection avec des glycémies comprises entre 0,80 et 1,80 g/L. En effet, plusieurs études ont montré que des glycémies prolongées au-dessus d'1,80 g/L augmentaient le risque d'infection notamment post-opératoire (médiastinite, abcès de paroi, infection urinaire…) ;
- lors d'un accouchement, on cherchera à maintenir la glycémie aussi parfaite que possible entre 0,80 et 1 g/L avec une infusion insulinique intra-veineuse et des contrôles glycémiques toutes les 1/2 heures pour diminuer le risque d'hypoglycémie réactive chez le nouveau-né induite par la moindre hyperglycémie maternelle.

Pour en savoir plus

Paulin S., Grandperret-Vauthier S., Penfornis A., Acidocétose diabétique, chap. 15, p ; 483-91. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Borot S., Aitouares M., Penfornis A. Coma hyperosmolaire du diabétique, chap. 16, p. 492-8. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Lalau J.D. Acidose lactique et diabète, chap. 17, p. 499-507. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

18 La microangiopathie diabétique

› **La survenue de la microangiopathie diabétique est corrélée à l'équilibre glycémique. Un abaissement de l'HbA1c de 1 % diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de la rétinopathie diabétique de 30 %.**

On regroupe sous ce terme les complications spécifiques du diabète que sont : la rétinopathie, la glomérulopathie et la neuropathie diabétiques. En effet, ces complications sont souvent associées, formant la classique triopathie diabétique.

Corrélation avec l'équilibre glycémique

Leur survenue et leur évolutivité sont étroitement corrélées à la **durée du diabète** et au **degré d'équilibre glycémique**.

Il est maintenant prouvé que l'équilibre du diabète de type 1 grâce à une « insulinothérapie optimisée » permet d'en prévenir l'apparition ou d'en freiner l'évolution (DCCT).
Il en va de même en ce qui concerne le diabète de type 2, bien que les modalités de l'optimisation thérapeutique restent difficiles à définir (UKPDS).

Toutefois, lorsque ces complications sont installées, l'équilibre parfait du diabète ne peut ni les faire régresser ni même stopper l'évolution inexorable. Il permet néanmoins de freiner l'aggravation.

Cependant, la guérison du diabète par greffe pancréatique, permet après 10 ans de faire régresser des lésions histologiques de néphropathie diabétique. Mais l'objectif d'une normalisation glycémique est hors de portée, en dehors d'une guérison du diabète par greffe du pancréas ou parfois par bypass gastrique en cas d'obésité sévère.

Paradoxalement, l'amélioration rapide de l'équilibre métabolique peut initialement être responsable d'une aggravation transitoire de la rétinopathie ou de la neuropathie. Cette aggravation semble se faire sur le mode ischémique avec apparition au niveau de la rétine de nodules cotonneux secondaires à une obstruction artériolaire et développement éventuel d'une polyneuropathie ou d'une mononeuropathie aiguë motrice et/ou douloureuse, parfois spectaculaire mais pratiquement toujours réversible. L'hypothèse la plus communément avancée pour expliquer cette aggravation initiale transitoire est celle d'une chute brusque du flux sanguin capillaire entraînée par le retour à la normoglycémie, provoquant l'ischémie des vaisseaux malades. (On peut, par analogie, évoquer le rôle aggravant d'un traitement énergique d'une hypertension artérielle chez un patient ayant une artérite sévère des membres inférieurs).

Physiopathologie

L'hyperglycémie chronique est en effet responsable de perturbations précoces de la microcirculation.

Sur le plan fonctionnel

- **une augmentation du débit, de la pression et de la perméabilité capillaires**, secondaires à une libération accrue de prostaglandines PGE2, PGI2, et de monoxyde d'azote (NO). Toutefois, au niveau des nerfs, l'œdème endoneural dû à l'hyperperméabilité serait responsable d'un défaut de la circulation capillaire endoneurale avec développement d'une ischémie chronique expliquant la résistance paradoxale à l'ischémie observée très précocement au cours de la neuropathie diabétique ;
- **une perte de l'autorégulation hémodynamique** avec vasoplégie artériolaire d'amont. Cette vasodilatation pourrait être secondaire, au niveau de la rétine, à une situation métabolique de pseudo-hypoxie tissulaire avec production de radicaux libres de l'oxygène. Elle s'expliquerait, au niveau du glomérule rénal, par l'augmentation de la réabsorption gluco-sodée tubulaire proximale. Quoi qu'il en soit, cette vasodilatation avec perte de l'autorégulation hémodynamique explique le **retentissement sur la microcirculation de l'hypertension artérielle, ou même d'une pression artérielle « normale haute »** ;
- **une tendance thrombogène** avec notamment une augmentation du facteur de Willebrand synthétisé par les cellules endothéliales et une augmentation de la viscosité sanguine parallèle à l'augmentation du fibrinogène, responsable en particulier d'une hyperagrégabilité érythrocytaire.

Sur le plan histologique

Les premières lésions observées sont de deux types :

- **d'une part la mort des péricytes**, cellules de soutien enchâssées dans la paroi des capillaires et communiquant avec les cellules endothéliales. Ces cellules dérivent histologiquement des cellules musculaires lisses et ont des propriétés contractiles. Elles assureraient le maintien du tonus capillaire et contrôleraient la prolifération des cellules endothéliales. Au niveau du rein, on insiste aujourd'hui sur le rôle des podocytes et de la protéine néphrine qui forment le diaphragme interpodocytaire. L'hyperglycémie serait responsable d'un défaut de production de néphrine et d'une mort cellulaire par apoptose des podocytes. Ces altérations expliqueraient l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale à l'albuminurie, dont la sécrétion est elle-même délétère ;
- **d'autre part une synthèse accrue de la matrice extracellulaire** (collagène, fibronectine, laminine) avec épaississement de la membrane basale et expansion du mésangium glomérulaire. Cette augmentation de synthèse protéique par les cellules endothéliales rétiniennes et les cellules mésangiales rénales semble être secondaire à l'augmentation du glucose intracellulaire provoquant une glycation protéique susceptible de modifier l'expression génique. En effet, cette dérégulation de la synthèse de la matrice extracellulaire provoquée par une culture initiale en milieu enrichi en glucose persiste après plusieurs passages cellulaires en milieu normoglucosé. Il existerait donc une véritable mémoire génique de

l'hyperglycémie. De plus, l'accumulation de matrice extracellulaire s'expliquerait par un défaut de catabolisme par les métalloprotéinases.

Sur le plan biochimique

On ne connaît pas encore les mécanismes liant l'hyperglycémie aux perturbations fonctionnelles et histologiques observées. Toutefois, il est intéressant de remarquer que les tissus cibles de la microangiopathie diabétique se caractérisent par une pénétration libre du glucose intracellulaire si bien que le taux de glucose intracellulaire reflète le taux de glucose extracellulaire. Cette hyperglycocytie entraînerait une augmentation des voies métaboliques non insulinodépendantes du glucose. Trois voies sont tout particulièrement incriminées :

- **la voie du sorbitol-fructose** pourrait être responsable d'une pseudo-hypoxie métabolique (augmentation du rapport NADH/NAD, augmentation du rapport lactate/pyruvate) et d'une diminution de la Na-K ATPase. Elle pourrait être à l'origine de la mort précoce des péricytes rétiniens riches en enzyme contrôlant cette voie métabolique : l'aldose réductase ;
- **la glycation protéique** serait donc non seulement extracellulaire, mais aussi et peut-être surtout intracellulaire. Elle serait responsable de la perturbation d'un certain nombre d'activités enzymatiques telles que la Na-K ATPase, mais surtout d'une modification de l'expression génique avec notamment **augmentation de la synthèse de collagène** ;
- la voie du sorbitol peut être inhibée par les **inhibiteurs de l'aldose réductase** et la glycation protéique peut être inhibée par l'**aminoguanidine**. Les études animales ont donné des résultats très encourageants. Les études chez l'homme avec les inhibiteurs de l'aldose réductase ont plutôt été décevantes, et l'aminoguanidine semble être à l'origine d'effets secondaires obérant les essais cliniques humains ;
- **l'activation de la protéine kinase C.** L'hyperglycémie chronique serait capable d'activer une isoenzyme de la protéine kinase C grâce à une synthèse de diacyl glycérol. Or, la protéine kinase C est suspectée de favoriser l'action des facteurs de croissance, stimuler l'angiogenèse et la production de collagène. Elle pourrait donc jouer un rôle clé dans la pathogénie de la microangiopathie diabétique ;
- **l'activation de la voie des hexosamines.** En hyperglycémie intracellulaire, le fructose 6 phosphate participe à d'autres voies métaboliques que la glycolyse. Le fructose 6 phosphate est ainsi converti en glucosamine 6 phosphate par une amidotransférase : la GFAT. L'inhibition de cette enzyme bloque l'hyperproduction de TGFα, de TGFβ et de PAI1 induite par l'hyperglycémie.
- **le stress oxydant.** L'essentiel de la production d'espèces réactives de l'oxygène se fait dans les mitochondries. Compte tenu du danger que représentent les espèces réactives de l'oxygène, de nombreux mécanismes de défense existent dans les cellules. La balance entre production d'espèces réactives de l'oxygène et mécanismes de défense anti-oxydant détermine le degré de stress oxydant auquel seront exposées les cellules. Les travaux du groupe de Brownlee montrent que l'hyperglycémie est responsable d'une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène dépassant les capacités de détoxicification, diminuant notamment la demi-vie et donc l'efficacité du NO et favorisant l'apoptose cellulaire.

Facteurs modulateurs (protecteurs ou aggravants)

La responsabilité de l'hyperglycémie chronique est en faveur d'une théorie métabolique uniciste. Cependant, la constitution des lésions est étroitement dépendante de la spécificité tissulaire. Il existe donc des facteurs locaux ou généraux, aggravants ou protecteurs, expliquant d'une part la discordance parfois observée entre l'équilibre métabolique et la survenue des complications, d'autre part la dissociation fréquente des complications de rétinopathie, de glomérulopathie et de neuropathie.

■ **L'hypertension artérielle** est un facteur aggravant majeur de la glomérulopathie diabétique mais aussi de la rétinopathie diabétique. Elle ne semble, en revanche, jouer aucun rôle dans l'évolutivité de la neuropathie diabétique.

■ **Le glaucome primitif** (en entraînant une augmentation de la pression interstitielle ?) et la **myopie sévère** (en entraînant une diminution des besoins en oxygène de la rétine ?) sont des facteurs protecteurs reconnus de la rétinopathie diabétique sévère.

■ **Le décollement partiel du vitré,** semble favoriser (pour des raisons mécaniques ?) la prolifération rétinienne. Au contraire, un décollement total du vitré, d'ailleurs plus fréquent chez le diabétique que dans la population générale, est un facteur de protection de la prolifération rétinienne.

■ **L'âge** (> 50 ans) semble être un facteur indépendant de protection vis-à-vis de la rétinopathie proliférante et de la glomérulopathie diabétiques, mais il est, en revanche, un facteur de susceptibilité majeure de la neuropathie diabétique, expliquant que l'on puisse observer chez des patients de 70 ans, une neuropathie diabétique sévère en l'absence de toute rétinopathie.

■ **Le sexe masculin et la grande taille** (en raison de la longueur axonale ?) seraient des facteurs de susceptibilité de la neuropathie diabétique.

■ **L'artérite des membres inférieurs**, en majorant l'ischémie neuronale, est également un facteur d'aggravation de la neuropathie diabétique.

■ **L'hyperlipidémie** serait un facteur d'aggravation de la glomérulopathie diabétique, de même que plus généralement l'ensemble des facteurs de risque d'athérosclérose, y compris les antécédents familiaux d'athérome et l'insulinorésistance elle-même. En effet, si près de 50 % des diabétiques insulinodépendants développent une rétino-pathie sévère, seulement la moitié d'entre eux présentent une glomérulopathie clinique. Et si l'incidence annuelle de la rétinopathie sévère reste stable, autour de 3 %, après 20 ans de diabète, celle de la glomérulopathie s'effondre après 20 ans de diabète pour tomber à 3 ‰ après 30 ans d'évolution. Autrement dit, le diabétique qui n'a pas développé de glomérulopathie dans les 30 premières années de sa maladie, a un risque très faible de la voir apparaître, même si son diabète a toujours été mal équilibré et s'il a une rétinopathie sévère. Il existe donc des facteurs de protection ou de susceptibilité de l'atteinte glomérulaire. **Ces facteurs sont essentiellement d'ordre génétique** car plusieurs études ont montré l'existence d'une agrégation familiale de la glomérulopathie diabétique. Les progrès de la génétique moléculaire permettront la détermination des facteurs de susceptibilité de la microangiopathie diabétique. On pourra ainsi dépister les patients à haut risque de microangiopathie, en particulier de glomérulopathie. En attendant, force est de proposer à tous les diabétiques un objectif

glycémique les mettant, autant que faire se peut, à l'abri des complications de microangiopathie.

Pour en savoir plus

Clark CM, Lee A. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1210–7.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Group and Complications Trial. Diabetes 1995 ; 44 : 968-83.

Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Izzedine H., Infections urinaires et diabète, chap. 20, p. 584-92.

Klein R. Hyperglycemia and microvascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995 ; 18 : 258-68.

Larger E., Roussel R., Physiopathologie de la micro-angiopathie diabétique, chap. 20, p. 521-35.

19 La rétinopathie diabétique

- **La rétinopathie diabétique reste de façon illégitime la première cause médicale de cécité avant 50 ans. Un examen du fond d'œil systématique tous les ans devrait permettre d'arrêter ce « scandale humain » avant qu'il ne devienne un « scandale judiciaire » !**
- **Ce n'est que chez les patients diabétiques de type 2, n'ayant pas de rétinopathie, parfaitement équilibrés avec une HbA1c inférieure à 6,5 %, que l'on peut demander un examen du fond d'œil tous les 2 ans au lieu de tous les ans.**
- **Le traitement par le laser permet en effet dans la majorité des cas de sauvegarder l'acuité visuelle maculaire.**

Dans les pays développés, la rétinopathie diabétique reste la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans. Pourtant, son traitement a été radicalement transformé par la photocoagulation au laser dont les indications sont aujourd'hui précisées.

La consultation annuelle d'ophtalmologie

Quels renseignements doit fournir le médecin qui adresse un diabétique à l'ophtalmologiste ?

- la date de début du diabète ;
- la qualité de l'équilibre glycémique (très bon = HbA1c ≤ 6,5, bon = HbA1c < 7, moyen = HbA1c < 8, médiocre = HbA1c < 9, mauvais = HA1c > 9) ;
- la pression artérielle et éventuellement son traitement) ;
- l'existence ou non d'une néphropathie ;
- éventuellement la programmation d'une grossesse, ou la contraception (à préciser).

Que doit exiger le médecin de l'ophtalmologiste ?

- le fond d'œil doit avoir été examiné après dilatation pupillaire ;
- le compte rendu doit être détaillé et, dans tous les cas, doit préciser l'état de la macula ;
- l'indication ou non d'une OCT ou d'une angiographie rétinienne doit être mentionnée ;
- la tension oculaire doit être mesurée.

La rétinographie non mydriatique

Une alternative à l'examen du fond d'œil par ophtalmoscopie est la photographie du fond d'œil. Des photographies du fond d'œil sont prises par des techniciens non médecins à l'aide de rétinographes non mydriatiques et sont lus de façon différée par un lecteur entraîné. Ce système permet de sélectionner les patients diabétiques avec une rétinopathie diabétique ayant atteint un certain stade de gravité pour être adressés à l'ophtalmologiste. Cette méthode a une sensibilité pour dépister la rétinopathie diabétique au moins égale, voire supérieure à celle de l'examen ophtalmoscopique.

Pourquoi l'échec ?

Ce décalage, dû au retard de la mise en œuvre du traitement, s'explique par trois raisons essentielles :

■ **Le diagnostic de diabète de type 2 est fréquemment fait avec plusieurs années de retard**, si bien que dans 10 à 20 % des cas, il existe déjà une rétinopathie diabétique lorsque l'on porte le diagnostic de diabète. Cependant, on considère aujourd'hui qu'il n'y a pas lieu de demander d'angiographie rétinienne si l'examen soigneux du fond d'œil est strictement normal ou montre une rétinopathie minime stable.

L'examen du fond d'œil doit être demandé systématiquement par le médecin traitant. L'indication de l'angiographie rétinienne revient à l'ophtalmologiste. Elle n'est indiquée que si l'examen du fond d'œil est anormal (ANAES).

■ **La rétinopathie diabétique se développe à bas bruit**, alors que le malade ne perçoit pendant longtemps aucun symptôme. La baisse de l'acuité visuelle témoigne de lésions très avancées qu'il ne saurait être question d'attendre. Il est donc essentiel que tout patient diabétique reçoive une éducation sur le dépistage des lésions rétiniennes par **un examen systématique annuel du fond d'œil**. *Cette information doit être fournie oralement et par écrit au malade et, chaque fois que possible, à son entourage.* Cinquante pour cent des diabétiques environ pensent qu'on peut être rassuré si la « vue est bonne » !

Conseils au diabétique qui va en consultation d'ophtalmologie

- Se rendre en consultation par les transports en commun, ou en taxi ou accompagné, car pupilles dilatées, il est difficile de conduire.
- Se munir de lunettes de soleil pour atténuer l'éblouissement.
- L'angiographie rétinienne peut provoquer des nausées, ne pas hésiter à le signaler, il est possible de les atténuer. Elle peut être responsable d'une coloration jaune cutanée et urinaire fugace.

■ **Un certain nombre de malades**, pour des raisons sociales et/ou psychologiques, **échappent à une prise en charge régulière** (adolescents, malades refusant leur maladie, malades ayant des problèmes psychiatriques ou sociaux majeurs…). Ces malades sont souvent *perdus de vue* des consultations médicales. Rien n'est prévu dans notre système de santé pour recontacter systématiquement ces malades. Au moins les médecins traitants (diabétologues ou généralistes) devraient leur écrire systématiquement en leur rappelant dans ce courrier la nécessité impérative d'un examen du fond d'œil tous les ans. Les pharmaciens auraient également sûrement un rôle d'information à jouer.

La cécité est 25 fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non-diabétique ; 2 % des diabétiques de type 2 deviennent aveugles !

Physiopathologie et clinique

La rétinopathie diabétique se développe sur deux modes évolutifs, d'ailleurs fréquemment associés, secondaires d'une part à l'ischémie et d'autre part à l'œdème.

Classification simplifiée de la rétinopathie diabétique

- Pas de rétinopathie.
- Rétinopathie diabétique non proliférante
  - minime ;
  - modérée ;
  - sévère.
- Rétinopathie préproliférante.
- Rétinopathie proliférante
  - débutante ;
  - modérée ;
  - sévère.
- Maculopathie
  - ischémique ;
  - œdémateuse focale ;
  - œdémateuse diffuse cystoïde ;
  - œdémateuse diffuse non cystoïde.

Témoins de l'ischémie

Les témoins de l'ischémie sont :

■ les hémorragies intrarétiniennes surtout lorsqu'elles sont nombreuses et étendues ;

■ les territoires non perfusés vus à l'angiographie ;

■ les nodules cotonneux témoignant d'une obstruction artériolaire ;

■ les anomalies de calibre veineux (veines tortueuses et boucles veineuses) ;

- les néovaisseaux intrarétiniens (AMIR, anomalies microvasculaires intrarétiniennes), puis prérétiniens et notamment prépapillaires responsables d'hémorragies intravitréennes provoquant le développement d'une fibrose gliale tirant sur la rétine et finissant par la décoller.

La rétinopathie proliférante

Elle touche environ 50 à 60 % des diabétiques insulinodépendants et 25 à 30 % des diabétiques non insulinodépendants après 20 ans d'évolution du diabète.

L'œdème

La tomographie en cohérence optique (OCT : Optical Cohence Tomography) permet une mesure quantitative de l'épaississement rétinien. C'est une technique d'imagerie non invasive qui permet d'obtenir in vivo des images en coupe optique de la rétine avec une résolution de 10 à 15 μ. L'OCT a totalement révolutionné l'approche de l'œdème maculaire. C'est un outil indispensable pour son suivi clinique sous l'effet des différentes thérapeutiques.

L'œdème peut être responsable d'exsudats durs, prédominant au pôle postérieur. La **maculopathie œdémateuse** est une des causes de perte de l'acuité visuelle du diabétique. Son développement est corrélé à **l'équilibre glycémique** jugé sur l'HbA1c et à la **pression artérielle diastolique**.

Il peut s'agir d'une maculopathie œdémateuse focale ou diffuse, cystoïde organisée en logettes ou non cystoïde. Cet œdème maculaire peut s'associer à une ischémie maculaire définie par un doublement de la surface de la zone avasculaire centrale (fig.19.1).

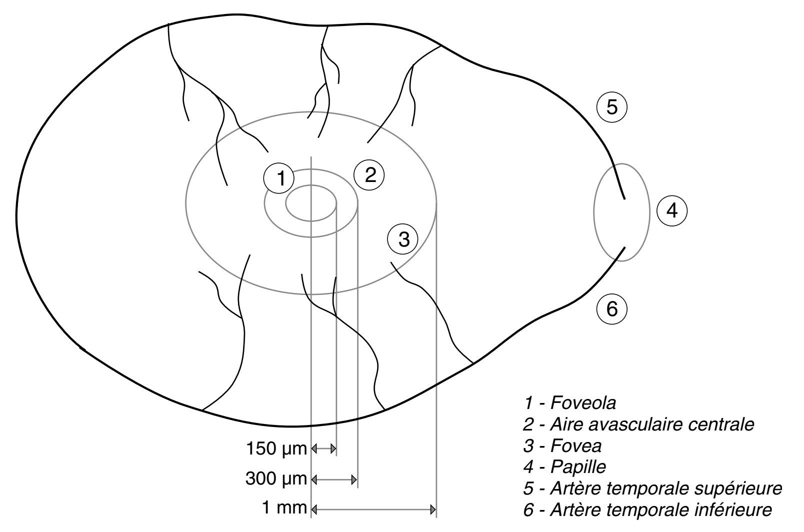


Figure 19.1
La région maculaire.

L'œdème maculaire affecte environ 30 % des diabétiques insulinodépendants et des diabétiques non insulinodépendants après 20 ans d'évolution de la maladie. Sa prévalence dépend en fait de la sévérité de la rétinopathie diabétique, l'œdème maculaire étant beaucoup plus fréquent au cours des rétinopathies proliférantes. Au cours du diabète de type 2, l'œdème maculaire est souvent plus étendu et plus mal toléré, avec une baisse importante de l'acuité visuelle.

Traitement

Le traitement par laser a deux indications :

- **Une photocoagulation panrétinienne est indiquée en cas de rétinopathie proliférante débutante.** Ceci se produit avant la survenue d'une prolifération prérétinienne responsable d'hémorragies. Le stade préprolifératif comporte un risque d'évolution vers la rétinopathie proliférante d'environ 33 à 50 % en un an. La plupart des équipes françaises considèrent que la panphotocoagulation au laser doit être commencée à ce stade en traitant un œil et en surveillant l'autre. En effet, la panphotocoagulation rétinienne n'est pas dénuée d'inconvénients : diminution du champ visuel, altération de la vision nocturne, mais surtout œdème maculaire responsable d'une baisse de l'acuité visuelle parfois irréversible. Il faut donc prévenir le malade que le traitement par photocoagulation au laser a pour but de sauvegarder la vision menacée mais qu'il ne constitue pas une guérison de la rétine malade. Pour diminuer le risque d'œdème maculaire, on conseille à chaque fois que cela est possible, d'espacer les séances de 8 à 21 jours en réalisant quatre à six séances comportant chacune 400 à 600 impacts. Seulement 10 % des rétinopathies proliférantes résistent à la panphotocoagulation. Il s'agit souvent de rétinopathies évolutives fibro-vasculaires compliquant un diabète de type 1. Elles peuvent alors bénéficier d'un traitement par vitrectomie avec endophotocoagulation.
- **La seconde indication de la photocoagulation au laser est la maculopathie œdémateuse.** Il peut s'agir d'une photocoagulation des exsudats en couronne siégeant au pôle postérieur. Le traitement est alors peu dangereux dans la mesure où il se situe à distance de la région fovéolaire. Par contre, l'œdème maculaire cystoïde nécessite un traitement de la macula en respectant la zone avasculaire. Il s'agit donc d'un traitement difficile, nécessitant une coopération parfaite du malade, n'effectuant aucun mouvement oculaire. Il n'est donc entrepris que lorsque la maculopathie est responsable d'une baisse de l'acuité visuelle inférieure à 5/10. Quant à l'ischémie maculaire, il n'existe pas de traitement efficace.
- Reste que l'équilibration du diabète et le traitement de l'hypertension artérielle avec pour objectif une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg sont les meilleurs traitements préventifs de la rétinopathie diabétique. Ils sont indiqués en complément du traitement ophtalmologique lorsqu'il existe une rétinopathie évolutive. Leur bénéfice apparaît après plusieurs années, parfois à la suite d'une aggravation initiale justifiant une surveillance rapprochée du fond d'œil. Les traitements médicamenteux antiagrégants plaquettaires (aspirine) semblent d'efficacité minime au stade de rétinopathie non proliférante. Quant aux différents protecteurs vasculaires, ils n'ont jamais démontré une quelconque efficacité.

■ **Alternatives thérapeutiques.** Le traitement de l'œdème maculaire par un antagoniste du VEGF injecté en intra-vitréen et par l'injection intra-vitréenne de corticoïdes en cas d'œdème maculaire diabétique réfractaire a apporté un réel progrès. Plusieurs études sont en cours avec un inhibiteur de l'isoforme b de la protéine kinase C. Une grande étude multicentrique européenne a évalué l'effet du candésartan sur l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique. Les résultats confirment surtout l'intérêt d'une pression artérielle basse pour éviter l'apparition ou l'aggravation de la rétinopathie. Le bénéfice spécifique des inhibiteurs du système rétine-angiotensine semble modeste s'il existe.

Pour en savoir plus

Guyot-Argenton C. Comment je traite et prends en charge une rétinopathie diabétique. Le point par l'ophtalmologiste. La photocoagulation, pourquoi, quand, comment ? In : Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion Médecine Sciences, Paris 1994 ; 179-91.

Massin P. Œil et diabète, p. 536, in A. Grimaldi, Traité de diabétologie, Flammarion, Paris 2005.

Symposium « Œil et diabète ». Diabète Métab 1993 ; 19 : 395-467.

20 La neuropathie diabétique

› **Complication fréquente du diabète, son incidence augmente avec l'âge.**
› **La forme clinique la plus fréquente est la polynévrite « en chaussette » avec perte de la sensibilité des pieds à la douleur.**
› **Elle doit être recherchée systématiquement par l'examen clinique. Par contre, l'exploration électrophysiologique est inutile.**

La fréquence de la neuropathie diabétique est diversement appréciée selon les critères pris en compte pour la définir. Si on retient des critères cliniques, on estime sa prévalence à 50 % chez les diabétiques dont la maladie évolue depuis plus de 20 ans, et également à 50 % chez les diabétiques âgés de plus de 70 ans.

Facteurs favorisants

Les facteurs déterminant la survenue de la neuropathie diabétique sont d'abord l'équilibre glycémique et la durée du diabète, comme pour la rétinopathie et la glomérulopathie. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle on parle de triopathie diabétique pour définir l'atteinte « œil-pied-rein ». Mais il existe assez fréquemment des neuropathies diabétiques isolées sans rétinopathie ni glomérulopathie, compliquant le plus souvent un diabète apparemment pas trop mal équilibré, ou des neuropathies révélant un diabète méconnu ou même un diabète d'apparition récente.

Force est alors de penser qu'il existe des facteurs de susceptibilité aujourd'hui imparfaitement connus. On retient toutefois :

- **l'âge,** la majorité des neuropathies diabétiques survenant après l'âge de 50 ans. Il est possible que le vieillissement « physiologique » axonal crée une susceptibilité à l'hyperglycémie ;
- **le sexe masculin ;**
- **la grande taille** (peut-être en raison de la longueur des fibres nerveuses) ;
- **un alcoolisme associé** (parfois d'ailleurs responsable d'une pancréatite chronique calcifiante et de troubles nutritionnels) ;
- **des facteurs nutritionnels** (carences vitaminiques, dénutrition) ;
- **une hypoxie chronique** (insuffisance respiratoire chronique, notamment chez les patients obèses présentant des apnées du sommeil ?) ;
- **une ischémie par artérite des membres inférieurs** pouvant expliquer l'asymétrie des résultats de l'exploration fonctionnelle neurophysiologique d'une polyneuropathie diabétique ;

■ **enfin, des variations rapides de l'équilibre glycémique,** en particulier une amélioration soudaine de la glycémie, peuvent être l'occasion d'une « décompensation » d'une neuropathie. Il s'agit alors souvent de la constitution d'une multimononeuropathie aiguë motrice et/ou douloureuse, parfois sévère mais en général d'évolution favorable.

Formes cliniques

Parmi les formes cliniques, on distingue :
- les mononeuropathies et mononeuropathies multiples ;
- les polyneuropathies diabétiques ;
- la neuropathie végétative.

Les mononeuropathies et les mononeuropathies multiples

Elles représentent 10 à 15 % des neuropathies diabétiques. Leur début est brutal, faisant suspecter une pathologie ischémique, mais parfois il s'agit seulement de la compression radiculaire ou tronculaire d'un nerf « fragilisé par le diabète ».

Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires, des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

Les membres inférieurs sont le plus souvent intéressés :

- **Les cruralgies** sont surtout remarquables par l'absence de syndrome rachidien et l'atteinte volontiers pluriradiculaire touchant le psoas, le quadriceps, les adducteurs de cuisse, et parfois les péroniers latéraux. Toutefois, la symptomatologie « inflammatoire » de la cruralgie avec ses douleurs de la face antéro-interne de cuisse à recrudescence nocturne, peut également s'observer en cas de neurinome ou de hernie discale, notamment lorsqu'il s'agit d'une hernie latérale comprimant la racine dans le trou de conjugaison. Au moindre doute, il importe donc de pratiquer un scanner ou une IRM ;
- **La méralgie paresthésique** se caractérise par des dysesthésies de la face externe de la cuisse, elle est souvent favorisée par une compression du fémorocutané, de même que la **paralysie du sciatique poplité externe** est caractérisée par un déficit des releveurs du pied.

Les membres supérieurs (radial, cubital, médian) sont moins souvent touchés

Il s'agit alors souvent d'une neuropathie compressive, telle une compression du médian dans le canal carpien. L'infiltration du canal carpien par des corticoïdes retard est possible au cours du diabète, mais de telles infiltrations suffisent à déséquilibrer le diabète, parfois gravement lorsqu'il s'agit d'un diabète non insulinodépendant et si le malade n'a pas été prévenu. Elle doit donc se faire sous surveillance médicale rapprochée, complétée si possible par une autosurveillance glycémique du malade, en instituant si besoin une insulinothérapie transitoire.

L'atteinte des nerfs oculomoteurs est parmi les plus fréquentes

Un tiers des paralysies oculomotrices serait d'origine diabétique. Le III et le VI sont plus souvent intéressés que le IV. La **paralysie** est souvent précédée pendant quelques jours de **douleurs vives**. L'atteinte du III épargne en règle les fibres plus superficielles du III intrinsèque. La réactivité pupillaire est donc normale. *Une mydriase associée à une paralysie du III doit en effet faire rechercher systématiquement un anévrisme de la carotide interne ou une tumeur, par tomodensitométrie ou IRM.*

Exceptionnellement, le thorax et l'abdomen peuvent être touchés

En effet, ont été rapportées des observations de mono- ou polyradiculopathies responsables de douleurs thoraciques uni- ou bilatérales, parfois abdominales, avec déficit sensitif soit en bande, correspondant à un territoire radiculaire, soit en tache.

L'amyotrophie diabétique proximale survient essentiellement chez des diabétiques non insulinodépendants de plus de 50 ans

Précédée de douleurs spontanées, elle intéresse essentiellement les racines, en particulier, les psoas et les quadriceps, amyotrophiés et douloureux à la palpation. L'atteinte scapulaire est plus rare. L'électromyogramme montre une atteinte neurogène des muscles pelvifémoraux. Cette neuropathie amyotrophiante proximale, pseudo-myopathique, correspond en fait à plusieurs formes cliniques ; lorsqu'elle est isolée, elle est d'évolution le plus souvent favorable.

Le pronostic des mononeuropathies et des mononeuropathies multiples est en général excellent ou bon, quelle que soit la nature du traitement, et ce en quelques mois. On se contente en général d'une équilibration parfaite du diabète et d'un traitement symptomatique de la douleur quand cela est nécessaire, d'une prescription d'antiagrégants plaquettaires type aspirine à faibles doses s'il n'y a pas de contre-indication.

Les polyneuropathies diabétiques

Elles sont beaucoup plus fréquentes, puisqu'elles représentent 80 à 85 % des neuropathies diabétiques. Il s'agit le plus souvent de polyneuropathies sensitives. Leur topographie est habituellement distale, bilatérale et symétrique, le plus souvent « en chaussette », plus rarement en gant, exceptionnellement thoraco-abdominale.

Les manifestations subjectives sont de deux ordres :

- **Les douleurs** sont fréquentes, volontiers exacerbées la nuit, parfois intolérables avec sensation d'écrasement ou de brûlures continues ou fulgurantes. Leur intensité peut être telle qu'elle provoque une **dépression réactionnelle avec anorexie, amaigrissement sévère** permettant d'individualiser une forme cachectique

pseudo-néoplasique que l'on observe essentiellement chez les hommes de plus de 60 ans. Cette forme est d'ailleurs de relativement bon pronostic après quelques mois d'insulinothérapie et de traitement antidépresseur.

■ Plus souvent, il s'agit de **paresthésies et de dysesthésies** (fourmillements, démangeaisons, sensation de froid ou de chaud).

L'examen neurologique

Il trouve :

■ une abolition des réflexes achilléens et parfois rotuliens ;

■ une altération de la sensibilité profonde, avec diminution de la sensibilité vibratoire au diapason (de valeur avant 65 ans) et troubles du sens de position segmentaire des orteils ;

■ des troubles de la sensibilité superficielle tactile, thermique et douloureuse, l'insensibilité à la douleur pouvant paradoxalement s'associer à une hyperpathie au tact, voire au simple frottement des draps ;

■ **l' anesthésie à la douleur joue un rôle essentiel dans la pathogénie des ulcérations trophiques des pieds. En perdant la sensibilité à la douleur, le malade perd en effet le moyen fondamental de protection des pieds** (*voir* chapitre 23).

On distingue trois formes anatomocliniques

■ **La forme dite des petites fibres,** touchant électivement les fibres myéliniques de petit calibre ou les fibres amyéliniques. Elle est remarquable par une hypoesthésie à la douleur et à la chaleur, pouvant être responsable de **brûlures indolores**, alors que la sensibilité tactile et vibratoire est conservée (**dissociation pseudo-syringomyélique**). Les réflexes sont retrouvés, au moins au début. Dans la majorité des cas mais non constamment, cette forme s'accompagne de douleurs causalgiques. Débutant au niveau distal des membres inférieurs, elle est remarquable par son évolution ascendante au prorata de la longueur des fibres nerveuses. Cette polyneuropathie axonale ascendante complique plutôt les diabètes juvéniles insulinodépendants graves et s'accompagne alors souvent d'une neuropathie végétative sévère.

■ À l'opposé, **l'atteinte des grosses fibres myéliniques** est responsable d'une abolition des réflexes ostéotendineux, d'une perte de la sensibilité tactile et vibratoire et du sens de position segmentaire avec au maximum une ataxie. Cette **ataxie**, avec troubles de l'équilibre à la station debout, est parfois la plainte principale du malade, gêné pour la marche et la station debout. L'existence éventuelle de douleurs fulgurantes en étau et parfois d'un trouble de la réactivité pupillaire, a permis de décrire une classique forme **pseudo-tabétique**.

■ **Les formes motrices.** Une atteinte motrice asymptomatique accompagne les formes à expression sensitive dominante, mais il existe des formes où l'atteinte motrice prédomine avec une **amyotrophie** caractéristique des petits muscles des mains et des pieds et notamment une **fonte des espaces interosseux**. Le pronostic des polyneuropathies est nettement moins bon que celui des mononeuropathies et mononeuropathies multiples.

L'électromyogramme de la neuropathie diabétique révèle un profil caractérisé par un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse, ainsi qu'une diminution de l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs, puis moteurs.

Il ne permet cependant pas d'explorer les fibres de la douleur.

C'est un examen le plus souvent inutile pour le diagnostic et la surveillance de la neuropathie diabétique. Son indication relève donc du spécialiste.

La neuropathie végétative

Dans ses formes cliniques majeures, elle est presque toujours associée à une neuropathie périphérique à type de polyneuropathie distale et à une microangiopathie rétinienne. Toutefois, les tests paracliniques parasympathiques et sympathiques permettent de la **dépister précocement alors que l'examen neurologique clinique est encore normal.**

La neuropathie végétative comporte :

Des manifestations cardiovasculaires et sudorales

On peut dépister précocement :

■ **Une dénervation cardiaque** parasympathique par l'étude des variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde, lors de la manœuvre de Valsalva et lors du passage de la position couchée à la position debout. La dénervation cardiaque est responsable d'une perte du baroréflexe physiologique et majore donc les fluctuations tensionnelles. Surtout, elle pourrait comporter selon certains auteurs un **risque de mort subite**, justifiant une surveillance particulière de ces diabétiques lors d'une anesthésie générale ou d'une hypoxie respiratoire. Toutefois, la dénervation cardiaque ne semble pas être la cause principale de la fréquence, particulière chez les diabétiques, de l'ischémie myocardique silencieuse.

■ **Une hypotension orthostatique** avec chute de la pression systolique supérieure à 30 mmHg et chute de la pression diastolique supérieure à 5 mmHg est plus tardive. Elle témoigne d'une dénervation sympathique périphérique intéressant les membres inférieurs et le territoire splanchnique.

■ Elle est aggravée par les traitements antihypertenseurs ou vasodilatateurs, par une éventuelle hypovolémie et une dénervation cardiaque.

- Son traitement est difficile. On peut essayer la dihydroergotamine à doses fortes. En cas d'échec, on utilise la 9 α-fluorohydrocortisone (Fludrocortisone®). Celle-ci est particulièrement indiquée en cas d'hyporéninisme hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie. L'association dihydroergotamine ou gutron et 9 α-fluorohydrocortisone donne parfois de bons résultats. Elle est toutefois dangereuse en cas d'hypertension artérielle de décubitus associée. La surélévation de la tête du lit de 15 cm, le port d'une contention élastique des membres inférieurs font partie des recommandations classiques, en pratique rarement prescrites aux diabétiques. De même, la vasopressine vespérale (Minirin®), l'indométacine (Indocid®), le pindolol (Visken®), les analogues de la somatostatine

(Sandostatine®), la midodrine (Gutron®) préconisés chez les non-diabétiques peuvent difficilement être prescrits au long cours chez les diabétiques.

- Le plus important est sûrement la **correction d'une éventuelle hypovolémie, la suppression des médicaments majorant l'hypotension orthostatique, la répartition dans le nycthémère des antihypertenseurs** en s'aidant au besoin d'un enregistrement Holter de la pression artérielle.
- En cas d'hypotension orthostatique post-prandiale, on peut conseiller un fractionnement des apports alimentaires. Heureusement les formes sévères d'hypotension orthostatique sont rares chez les diabétiques et finissent le plus souvent par s'atténuer avec l'amélioration de l'équilibre glycémique.

■ Pour certains auteurs, la **médiacalcose diabétique** avec son rail calcifié visible sur les radiographies des pieds et des jambes, serait la conséquence d'une dénervation sympathique vasculaire.

■ **Les troubles vasomoteurs** vont de la sympathicotonie avec peau glacée couverte de sueur pouvant faire croire à une artérite des membres inférieurs, à la sympathicoplégie avec, à l'inverse, peau rosée, chaude, sèche et parfois pouls « bondissant ».

■ **L'atteinte sudorale** est classique et fréquente dans le diabète : anhidrose prédominant aux membres inférieurs dont elle aggrave les troubles trophiques ou, au contraire, crises sudorales profuses qui peuvent donner le change avec une hypoglycémie.

Tests permettant de rechercher une dénervation cardiaque parasympathique

Variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde

Malade au repos pendant 15 minutes :

- enregistrement d'une dérivation de l'ECG lors de la respiration profonde (six expirations et six inspirations en une minute) ;
- la différence entre fréquence inspiratoire maximale et fréquence cardiaque expiratoire minimale est normalement supérieure à 15 ; elle est considérée comme anormale lorsqu'elle est inférieure à 10.

Épreuve de Valsalva

Après une inspiration profonde, le malade réalise une expiration forcée à glotte fermée pendant 15 secondes. Une dérivation de l'ECG est enregistrée pendant l'épreuve et dans la minute qui suit l'épreuve. On mesure le rapport entre l'espace RR le plus long après l'épreuve (bradycardie réflexe) et l'espace RR le plus court en fin d'épreuve (tachycardie). Le rapport est normalement supérieur à 1,20. Il est considéré comme anormal s'il est inférieur à 1,20.

Variations de la fréquence cardiaque lors du passage de la position couchée à la position debout

Une dérivation de l'ECG est enregistrée, malade couché puis malade debout pendant 1 minute. On mesurera le rapport de l'espace RR le plus long vers la 20e

seconde (ou le 30e battement) après le lever (bradycardie réflexe) sur l'espace RR le plus court à la 10e seconde (ou 15e battement) après le lever (tachycardie initiale).
Ce rapport est normalement supérieur à 1,03. Il est considéré comme anormal lorsqu'il est inférieur à 1.
- La variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde est le test le plus sensible, permettant de dépister une dénervation cardiaque parasympathique partielle. Mais il n'est pas interprétable chez les patients ayant une pathologie broncho-respiratoire et après l'âge de 60 ans.
- La manœuvre de Valsalva est contre-indiquée en cas de rétinopathie proliférante en raison de la poussée hypertensive qu'elle induit, qui serait susceptible de provoquer une hémorragie rétinienne.

Des manifestations urogénitales

L'atteinte génitale est fréquente dans le diabète, se traduisant par une éjaculation rétrograde, secondaire à une atteinte sympathique du sphincter interne, et/ou par une impuissance.

■ **L'éjaculation rétrograde,** en provoquant une anéjaculation alors que l'orgasme est normal, est cause d'infertilité. Elle peut être traitée soit par médicaments α-sympathiques (phényléphrine à doses maximales à prendre deux heures avant un rapport sexuel), soit par insémination artificielle après recueil des spermatozoïdes dans la première miction suivant une masturbation.

■ **L'impuissance** atteindrait 30 % des diabétiques. Multifactorielle, elle est rarement due à une obstruction artérielle (syndrome de Leriche). Une fuite veineuse semble un peu plus fréquemment en cause.

Elle ne semble pas plus fréquemment endocrinienne chez le diabétique que chez le non-diabétique. Elle peut être exclusivement d'origine psychique, favorisée par le sentiment de dévalorisation induit par la maladie chronique et entretenu par une angoisse de performance.

Elle a surtout deux causes :

■ d'une part une **fibrose pénienne**, en particulier des corps caverneux ;
■ d'autre part une **neuropathie autonome**.

Causes de l'impuissance du diabétique insulinodépendant

- Pathologie générale évolutive
- Iatrogène
- Déséquilibre glycémique
- Hormonale
- Psychogène
- Vasculaire (insuffisance artérielle)
- Neurologique

Enfin, l'impuissance peut être **aggravée par de nombreux médicaments**, dont pratiquement tous les antihypertenseurs, les fibrates, les diurétiques, les ß-bloquants, les antihistaminiques anti-H2, les médicaments à visée neuropsychique. Il importe d'insister sur **le caractère souvent multifactoriel de l'impuissance chez le diabétique, avec fréquemment une composante psychologique**.

Principaux médicaments susceptibles d'induire une impuissance

- Antihypertenseurs : pratiquement tous
- Hypolipémiants (fibrates)
- Psychotropes
- Antiulcéreux (anti-H2)

Les examens à demander devant une impuissance chez un diabétique sont : une étude ultrasonique par Doppler des artères péniennes, un dosage de la testostérone libre et de la prolactine, une débimétrie urinaire.

Le traitement de l'impuissance est plus facile depuis la mise sur le marché du sildénafil (Viagra®), néanmoins celui-ci n'est actif que chez 60 % des patients diabétiques et les autres traitements ont encore une place dans l'arsenal thérapeutique. Le Viagra® est un médicament visant à restaurer l'érection ; il ne doit en aucun cas être administré dans les troubles de la libido, de l'éjaculation et/ou de l'orgasme qui doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

De plus, il faut respecter scrupuleusement les contre-indications du Viagra®, à savoir la prise de dérivés nitrés ou de donneurs de NO (molsidomine [Corvasal®]), d'activateurs des canaux potassiques (nicorandil [Adancor®, Ikorel®]). Par ailleurs, compte tenu des informations sur le risque de décès lors des rapports sexuels sous Viagra®, il importe de rappeler au patient que le rapport sexuel correspond à un effort physique. Le consensus cardiologique actuel est le suivant :

- le Viagra® peut être prescrit sans arrière-pensée quel que soit l'âge chez un sujet ayant une activité physique régulière sans antécédent cardiovasculaire et ayant un examen clinique et un ECG normaux ;
- chez le sujet insuffisant cardiaque sévère, hypertendu non équilibré, ou ayant un angor instable, le Viagra® est déconseillé ;
- chez le sujet ayant un angor stable, une HTA équilibrée, une insuffisance cardiaque compensée, ou associant plusieurs facteurs de risque et une absence d'activité physique habituelle, une épreuve d'effort permettra d'apprécier l'aptitude à l'activité sexuelle. Elle permettra de rassurer le malade sur la prise de Viagra® avant les rapports sexuels en rappelant que la prise concomitante de dérivés nitrés est contre-indiquée.

D'autres médicaments que le Viagra® peuvent être proposés : Cialis®, Levitra®, Uprima®. Si ces médicaments s'avèrent inefficaces, le malade doit être adressé en milieu spécialisé pour exploration et traitement de l'impuissance grâce aux

techniques d'injections intracaverneuses. Après éducation du patient, les injections intracaverneuses peuvent être réalisées en auto-injections, qu'elles utilisent les prostaglandines PGE1 ou la moxisylyte.

Quoi qu'il en soit, les progrès actuels justifient une information sexuelle des diabétiques dont le but n'est bien sûr pas de les inquiéter, mais au contraire d'insister sur le fait que les problèmes sexuels ne sont pas une conséquence inéluctable du diabète et que d'éventuelles perturbations peuvent être traitées, voire guéries, si elles sont prises en charge précocement.

- **L'atteinte vésicale** est fréquente, mise en évidence par une altération de la débimétrie urinaire. Les formes évidentes sont rares et correspondent à des stades évolués, compliqués d'infection ou de rétention. En effet, le risque majeur est celui de la rétention d'urine, responsable d'une infection avec reflux vésico-urétéral menaçant le haut appareil. **L'échographie post-mictionnelle**, examen anodin, permet d'en apprécier l'importance (de façon fiable au-dessus de 100 mL) et de vérifier l'absence de retentissement sur les voies urinaires. **Une exploration urodynamique spécialisée** s'impose pour décider de la conduite thérapeutique. Rappelons que les **médicaments** anticholinergiques atropiniques (Ditropan®, Denoral®, collyres atropiniques, antidépresseurs tricycliques…) exposent à l'aggravation brutale de la rétention d'urine.

Des manifestations digestives

Elles peuvent intéresser tout le tube digestif, mais deux types de manifestations sont plus fréquentes.

La gastroparésie avec achlorydrie gastrique

L'achlorydrie peut favoriser la pullulation microbienne responsable d'une déconjugaison des sels biliaires, participant à la pathogénie de la diarrhée diabétique. La gastroparésie peut se traduire par des troubles digestifs post-prandiaux immédiats (sensation de satiété, pesanteur épigastrique, nausées, éructations malodorantes).

Ralentissant le transit gastrique, elle est un facteur d'**instabilité du diabète** avec notamment des **hypoglycémies post-prandiales** d'horaire inhabituel. En retour, le déséquilibre du diabète et les troubles ioniques qui l'accompagnent, favorisent la gastroplégie diabétique allant jusqu'à l'**intolérance digestive** avec vomissements ramenant des aliments absorbés plus de 12 heures auparavant.

Le traitement de la gastroparésie diabétique fait appel d'une part à la fragmentation des repas en évitant les aliments riches en fibres alimentaires, d'autre part aux médicaments prokinétiques : le métoclopramide (Primpéran®) ou la dompéridone (Motilium®) dopaminergiques, le cisapride (Prepulsid®) stimulant la libération de l'acétylcholine, et l'érythromycine (Érythrocine®) agoniste de la motiline. Par voie veineuse, la posologie de l'érythromycine est de 100 mg. Non parfaitement validée, la posologie usuelle par voie orale serait de 250 mg deux à trois fois par jour. Ces médicaments peuvent être associés, une bithérapie permettant d'obtenir en général une nette amélioration symptomatique ; toutefois l'association Prepulsid®-Érythrocine® est formellement contre-indiquée en raison du risque d'allongement de QT.

Exceptionnellement, un bézoard gastrique doit être fragmenté à la pince sous contrôle endoscopique pour être évacué. Dans les cas les plus sévères avec gastroplégie entraînant une instabilité glycémique majeure, un traitement par injection de toxine botulique intrapylorique ou par neuromodulation extrinsèque peut aujourd'hui être proposé.

La diarrhée

Bien sûr, toutes les causes de diarrhée des non-diabétiques peuvent être retrouvées chez les diabétiques, mais il faut systématiquement éliminer une diarrhée provoquée par la prise de **biguanides** (Glucophage®, Stagid®, Glucinan®), une diarrhée avec stéatorrhée due à une **pancréatite chronique**, une diarrhée secondaire à une **hyperthyroïdie** associée au diabète, ou encore une diarrhée due à une **maladie cœliaque** à laquelle ferait penser un syndrome de malabsorption.

La diarrhée diabétique elle-même est une diarrhée hydrique, fécale, non sanglante, indolore, présentant deux caractéristiques cliniques essentielles :

- la fréquence des selles allant de 10 à 30 selles par jour, impérieuses, survenant souvent après les repas et parfois la nuit ou à l'occasion d'une hypoglycémie. Elle s'accompagne dans 50 % des cas, d'une incontinence anale ;
- l'évolution par poussées de quelques jours à quelques semaines, suivies d'un retour du transit à la normale ou même assez fréquemment d'une constipation. Cette rythmicité est donc bien différente de celle de la fausse diarrhée des constipés.

Fait particulier, cette diarrhée s'accompagne dans 50 % des cas d'une **stéatorrhée modérée**, sans déficit pancréatique externe ou atrophie villositaire, et sans syndrome de malabsorption majeure ni amaigrissement. À l'origine de cette stéatorrhée, on évoque soit une déconjugaison des sels biliaires par pullulation microbienne jéjunale dont témoigne l'efficacité parfois spectaculaire des antibiotiques à large spectre (cyclines ou ampicilline) ou du métrodinazole (Flagyl®), soit un trouble de l'absorption des sels biliaires expliquant l'effet thérapeutique de la colestyramine (Questran®). Différents ralentisseurs du transit ont également été proposés : le lopéramide (Imodium®), analogue structurel des opiacés ; la clonidine (Catapressan®), ayant un effet α2-adrénergique, l'indométacine (Indocid®), antiprostaglandine ; la somatostatine (Sandostatine®), inhibant les sécrétions et la motilité digestives, mais risquant d'aggraver une éventuelle gastroparésie.

La dysautonomie diabétique

Elle peut encore être responsable de :

- **troubles pupillaires,** fréquents mais un signe d'Argyll Robertson avec son myosis serré est exceptionnel ;
- **troubles trophiques,** dominés par les maux perforants plantaires et par l'ostéoarthropathie diabétique ;
- **déficits endocriniens,** notamment d'un hyporéninisme hypoaldostéronisme, parfois responsable d'une hyperkaliémie avec acidose tubulaire.

Le diagnostic de neuropathie diabétique est donc en général aisé, l'association à d'autres complications du diabète ainsi que l'association d'une neuropathie somatique et d'une neuropathie végétative, sont très évocatrices du diagnostic sans qu'il soit besoin de recourir aux

explorations électrophysiologiques ou à l'étude du liquide céphalorachidien. Ceux-ci ne sont utiles qu'en cas de difficultés diagnostiques et leur prescription relève donc de spécialistes (neurologues). Ils ne sont en aucune façon des examens de surveillance du diabétique, qu'il y ait ou non une neuropathie clinique.

Traitement de la neuropathie diabétique

Le traitement repose d'abord sur l'équilibre aussi parfait que possible du diabète, véritable traitement préventif de la neuropathie diabétique.

Les médicaments à visée physiopathologique font l'objet de recherches :

Les antiagrégants plaquettaires

Ils trouvent leurs indications dans les mono- et multineuropathies (bien que leur bénéfice dans cette indication ne soit pas à ce jour démontré) ;

Les inhibiteurs de l'aldose réductase

Les inhibiteurs de la glycation protéique, les gangliosides, la supplémentation alimentaire en myo-inositol et en acide γ-linolénique sont en cours d'évaluation ;

Les traitements symptomatiques

Un tiers des neuropathies diabétiques s'accompagnent de douleurs ou de dysesthésies douloureuses. Les douleurs sont souvent spontanément régressives en quelques mois. Toutefois lorsqu'elles persistent plus d'un an, elles ne cèdent généralement pas spontanément et peuvent se prolonger pendant des années, retentissant sur le moral et entravant la vie quotidienne du patient. Leur traitement fait appel :

- **à l'équilibre parfait du diabète** tel qu'on peut l'obtenir par multiples injections d'insuline ou par pompe. Il semble indiqué dans la mesure où l'hyperglycémie chronique entraînerait une baisse du seuil de perception douloureuse ;
- **à divers médicaments :**
  - d'abord les **antalgiques** banals, tels que l'acide salicylique, le paracétamol, le dextropropoxyphène, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
  - ensuite les **antiépileptiques** : carbamazépine (Tégrétol®), phénytoïne (Di-Hydan®), clonazépam (Rivotril®), gabapentine (Neurontin®) à doses progressives, surtout efficaces en cas de douleurs fulgurantes, pregabaline (Lyrica®) ;
  - des médicaments susceptibles de **diminuer la vasodilatation** qui accompagne habituellement les neuropathies diabétiques douloureuses : médicaments à effets α-adrénergiques (néosynéphrine, dihydroergotamine) et antiprostaglandines (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ;
  - des **anesthésiques** soit par voie générale : lidocaïne (Mésocaïne®) et mexilétine (Mexitil®) dont l'utilisation est limitée par les effets secondaires cardiovasculaires, soit en application locale (Xylocaïne® ou capsaïcine) ;
  - on utilise surtout des **antidépresseurs** : imipramine (Tofranil®) ou amitriptyline (Laroxyl®). L'effet antalgique apparaît souvent plus rapidement que l'effet antidépresseur avec parfois une posologie différente, plus faible ou plus forte. La dose de départ est de 10 à 25 mg par jour en une prise vespérale de

manière à favoriser le sommeil et à limiter les effets sédatifs dans la journée. La dose est augmentée de 10 à 25 mg une à deux fois par semaine. La dose d'entretien efficace est habituellement de 50 à 100 mg par jour, et le traitement est à poursuivre pendant au moins trois semaines avant de conclure à son inefficacité. Les effets secondaires sont dominés par la somnolence, la constipation, l'aggravation d'un bloc auriculo-ventriculaire, la rétention aiguë d'urine, l'hypotension orthostatique.

- Les antidépresseurs non tricycliques ont moins d'effets secondaires compte tenu de l'absence d'action anticholinergique. Parfois, on associe aux antidépresseurs des neuroleptiques à faibles doses ;
- dans les formes les plus sévères, on peut être amené de façon exceptionnelle à recourir à des antalgiques majeurs, de type morphine *per os* ou fentanyl transdermique (Durogesic®).

Traitement de la douleur des neuropathies diabétiques douloureuses

Équilibration aussi bonne majore la perception douloureuse.
Utilisation d'antalgiques que possible du diabète, au besoin par insulinothérapie dans le mesure où l'hyperglycémie **simples** (paracétamol, acide salicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens).
Utilisation d'antidépresseurs tricycliques en commençant par une posologie de 10 à 25 mg par jour en une prise vespérale, avec augmentation progressive des doses de 10 à 25 mg une à deux fois par semaine. La dose d'entretien efficace est habituellement de 50 à 100 mg par jour, et la dose utile est à poursuivre pendant au moins trois semaines avant de conclure à une inefficacité du traitement.
L'utilisation d'antidépresseurs tricycliques doit respecter les contre-indications suivantes : bloc auriculo-ventriculaire du 2e degré, hypotension orthostatique symptomatique, adénome prostatique avec risque de rétention aiguë d'urine, glaucome à angle fermé.
Les antidépresseurs non tricycliques semblent efficaces dans le traitement de la douleur de la neuropathie, en particulier la fluoxétine (Prozac®).
Les anticonvulsisants type Neurontin®, Rivotril® et Lyrica®, dont la posologie peut être très progressivement adaptée.
Morphiniques si besoin.

Le questionnaire DN4

Interrogatoire du patient

Question 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ? (oui / non)

- brûlure
- sensation de froid douloureux
- décharges électriques

Question 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou à plusieurs des symptômes suivants ? (oui / non)
- fourmillements
- picotements
- engourdissement
- démangeaisons

Examen du patient

Question 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence … ?
- Une hypoesthésie au tact
- Une hypoesthésie à la piqûre

Question 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par frottement ?
- Oui = 1 point
- Non = 0 point
- Score du patient sur 10 points

Valeur seuil pour le diagnostic de douleur neuropathique : 4/10

Pour en savoir plus

Bouche P, Vallat JM. Neuropathies périphériques. Polyneuropathies et mononeuropathies multiples. Doin Éd., Paris 1992.

Boulton AJM. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In : The Diabetes Annual/7, Marshall SM, Gome PD, Alberti KGMM, Krall LP (eds) Elsevier, Amsterdam 1993 : 192.

L'impuissance chez le diabétique. In : Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion Médecine Sciences, Paris 1994 : 303-59.

Lalej-Bennis D et al. Prescriving Viagra in diabetic patients. Diabetes Metab. 2000 ; 26 : 416-20.

Said G. Comment j'explore et comment je traite une neuropathie diabétique : le point de vue du neurologue. In : Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion Médecine Sciences, Paris 1994 : 219-25.

21 La néphropathie diabétique

› La glomérulopathie diabétique complique 25 à 30 % des diabètes insulinodépendants.
› Elle doit être dépistée au stade de néphropathie débutante grâce aux dosages répétés de la microalbuminurie.
› Son évolution peut être prévenue ou ralentie par un bon équilibre glycémique associé à une prise d' inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (sartan) en cas d'intolérance aux IEC.
› Au stade de néphropathie patente, le traitement de l' hypertension artérielle comprenant un IEC ou un sartan permet de ralentir l'évolution inexorable vers l'insuffisance rénale terminale.

La glomérulopathie diabétique

Elle a été étudiée essentiellement chez le diabétique insulinodépendant, mais elle concerne également le diabétique non insulinodépendant. C'est d'ailleurs chez un diabétique non insulinodépendant qu'ont été décrites par Kimmelstiel et Wilson les lésions histologiques de glomérulo-hyalinosclérose nodulaire caractéristiques de la glomérulopathie diabétique.

La principale manifestation de la glomérulopathie diabétique est l'augmentation de **l'albuminurie** que l'on peut aujourd'hui dépister précocement grâce aux dosages immunologiques.

Données épidémiologiques

- **Prévalence** d'une albuminurie supérieure à 30 mg/24 h : 20 à 30 % chez les DID et les DNID.
- **Risque cardiovasculaire** multiplié par 10 chez les DID et multiplié par 3 chez les DNID.
- **Décès en insuffisance rénale terminale** : 20 % des DID, 5 % des DNID.
- Environ 1/3 des nouveaux dialysés chaque année en France sont diabétiques (environ 2 300) contre 65 % aux États-Unis.
- Compte tenu de l'espérance de vie limitée en dialyse, 20 % environ des dialysés en France sont diabétiques contre 40 % aux États-Unis, dans les pays scandinaves, et à la Réunion.
- 80 % des **diabétiques dialysés** sont des diabétiques de type 2.

La glomérulopathie patente

Classiquement, on parle de néphropathie diabétique patente lorsque l'albuminurie dépasse 300 mg/24 h (soit une protéinurie supérieure à 500 mg/24 h, correspondant au dosage de l'albumine et des immunoglobulines). Il existe alors en général une hypertension artérielle supérieure à 140/90 mmHg.

Pour confirmer le diagnostic, il suffit de vérifier l'absence d'autre pathologie uro-néphrologique (la taille des reins est normale et l'échographie ne révèle pas d'anomalie des voies urinaires) et de s'assurer de l'existence d'une rétinopathie diabétique, le plus souvent sévère.

L'absence de rétinopathie diabétique doit en effet amener à réviser le diagnostic et, en tout cas, à demander l'avis d'un néphrologue qui décidera de l'opportunité éventuelle d'une ponction biopsie rénale.

À ce stade, la clairance glomérulaire peut encore être normale, mais elle décroît inexorablement. Le taux de décroissance est variable d'un malade à l'autre, mais constant chez le même malade. En l'absence de traitement, la diminution de la clairance glomérulaire est en moyenne de 1 mL/min/mois, si bien qu'en sept ans en moyenne l'heure de l'épuration extrarénale est arrivée.

Mesures thérapeutiques

Cette évolution inexorable peut aujourd'hui être ralentie grâce à un certain nombre de mesures :

- La plus importante est le **traitement antihypertenseur**, au besoin en recourant à deux, voire trois antihypertenseurs, avec pour objectif une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. Parmi les antihypertenseurs, une place privilégiée est occupée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, en raison de leur rôle spécifique de protection néphronique. Cette protection pourrait s'expliquer par la baisse de la pression hydrostatique intraglomérulaire de filtration que les IEC provoquent en induisant une vasodilatation de l'artère efférente glomérulaire (*voir* schéma p. 189). Leur efficacité a été démontrée, y compris à faibles doses infra-antihypertensives en association à un traitement antihypertenseur classique. Le bénéfice du traitement par les anti-récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA 2) sur l'évolution de la néphropathie diabétique patente du diabétique de type 2 a été démontré par les études IDNT avec l'irbesartan, RENAL avec le losartan. Il s'agit sûrement d'un effet classe. En pratique clinique, on peut retenir le bénéfice spécifique du traitement anti-angiotensine 2 en commençant par les IEC, aussi efficaces et moins chers, qu'on remplacera, en cas de survenue d'une toux ou d'une allergie, par des sartans. L'association IEC-sartan comporte un risque d'hyperkaliémie. L'indication relève du spécialiste.
- À ce stade, il semble illusoire de rechercher un parfait équilibre du diabète, si c'est au prix d'un risque trop élevé d'hypoglycémies sévères. Néanmoins, on essaiera d'obtenir **un équilibre « acceptable »** avec une HbA1c inférieure à 8 % (glycémie moyenne inférieure à 1,80 g/L).
- **Sont également souhaitables :**
  - un **régime modérément hypoprotidique** autour de 0,8 g/kg/j (viande à un repas sur deux, fromage à un repas sur deux) ;

- une **correction de l'hyperlipidémie**, soit par statine, soit même par fibrate. L'une et l'autre molécule aurait un effet bénéfique sur l'albuminurie.

■ Enfin, il importe de dépister et d'assurer le traitement d'une infection urinaire, d'éviter l'aggravation de la détérioration de la fonction rénale par les médicaments néphrotoxiques tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides… ou l'injection intravasculaire de produit iodé (artériographie).

■ Chez le diabétique de type 2, la metformine est formellement contre indiquée dès que la clairance de la créatinine devient inférieure à 30 mL/min ; lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, la posologie de la metformine doit être réduite à un seul comprimé à 850 ou 1 000 mg par jour. Le seul sulfamide autorisé lorsque la clairance devient inférieure à 50 mL/min est le glipizide (Glibénèse®) en raison de sa demi-vie courte. Cependant, les glinides (Novonorm®) peuvent également être utilisés. L'utilisation des gliptines à demi-dose est en cours d'évaluation. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, l'insuline est le seul recours.

Calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockroft approchée

Clairance de la créatinine

$$= \frac{(140 - \text{âge})}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})} \times \text{(femme) ou } 1{,}25 \text{ (homme)}$$

La formule de Cockroft surestime la clairance glomérulaire lorsque l'IMC est supérieur à 30 et le sous-estime chez les personnes de plus de 65 ans. Elle tend actuellement à être remplacée par la formule dite « MDRD » (*Modification of Diet in Renal Diseases*) qui nécessite l'emploi d'un calculateur en accès libre sur Internet ou de calculettes individuelles.

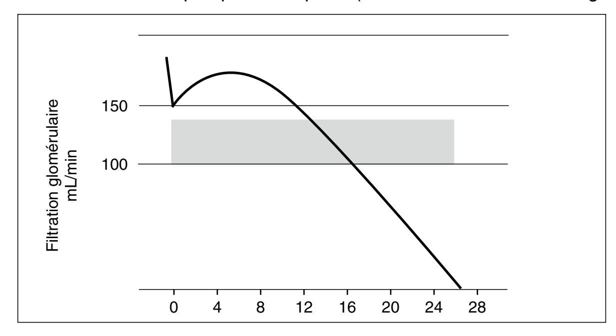
Des études sont en cours avec le dosage de la Cystatine C.

Grâce à un tel traitement, il est possible de réduire la décroissance de la fonction glomérulaire de 1 mL/min/mois à 0,1 mL/min/mois et de retarder l'heure de l'insuffisance rénale terminale de 15 ans. Néanmoins, nombre de ces patients diabétiques insulinodépendants ou diabétiques non insulinodépendants, n'atteindront pas le stade de la dialyse ou de la greffe rénale en raison de complications cardiovasculaires particulièrement sévères. En effet, la néphropathie diabétique se complique souvent d'une véritable angiopathie maligne associant à une microangiopathie sévère, une athérosclérose accélérée responsable d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde, d' artérite des membres inférieurs. C'est pourquoi, si le traitement antihypertenseur tient la première place, il importe également de ne pas renoncer à un équilibre acceptable du diabète, de traiter l'hyperlipidémie, de mettre tout en œuvre pour obtenir l'arrêt d'une intoxication tabagique, de prescrire un traitement antiplaquettaire par aspirine à faibles doses (160 mg/jour). La recherche d'une ischémie silencieuse

et une exploration par écho-Doppler des vaisseaux du cou sont indispensables pour un traitement suffisamment précoce des lésions d'athérome.

Insistons ici sur la nécessité d'évaluer le risque podologique pour instituer une prévention en cas d'artérite ou de déficit sensitif (grade 1) (fig. 21.1).

Intervenir au stade de néphropathie incipiens (albumine entre 30 et 300 mg/24 h)



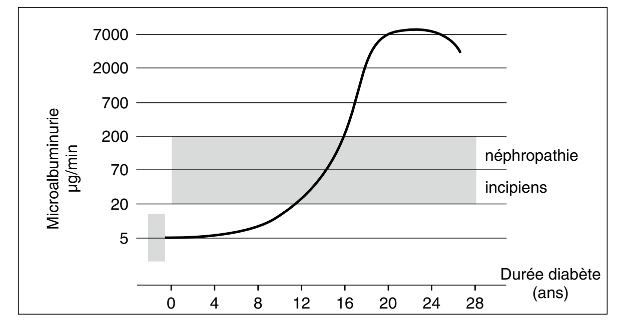


Figure 21.1
Néphropathie débutante: histoire naturelle.

La glomérulopathie incipiens

C'est donc avant le stade de la néphropathie patente qu'il faut intervenir. Cela est aujourd'hui possible grâce au dosage immunologique de l'albuminurie permettant de dépister l'élévation initiale. On parle de micro-albuminurie lorsque l'albuminurie se situe entre 30 et 300 mg/24 h (ou 20 à 200 mg/min, ou encore 20 à 200 mg/L). Le recueil urinaire peut être fait sur 24 heures ou sur la nuit, ou encore sur simple miction mais si la valeur prédictive négative du dosage sur simple échantillon est excellente, sa valeur prédictive positive est insuffisante. Une valeur inférieure à 20 mg/L est donc suffisante mais une valeur supérieure nécessite confirmation par dosage sur urine de la nuit ou sur urine des 24 heures.

Le dosage de la microalbuminurie – Quand ? Comment ? Pourquoi ?

La microalbuminurie fait partie du bilan annuel du diabétique. Elle n'est dosée plus fréquemment que si elle est positive, c'est-à-dire supérieure à 20 µg/min ou 30 mg/24 h. En raison de la difficulté d'obtenir un dosage d'urines sur 24 heures, il est proposé de faire un dosage du rapport albuminurie/créatininurie sur échantillon.

Elle n'est en rapport avec le diabète que si elle est retrouvée plusieurs fois et si on a éliminé une pathologie urinaire, en particulier une infection urinaire ou une hématurie (ECBU) et/ou une autre pathologie rénale.

L' échographie permet de vérifier la taille des reins et la normalité des voies urinaires.

Elle a une double signification :

- elle peut être le symptôme d'une **néphropathie diabétique débutante** (diabète de type 1, diabète de type 2). Il existe le plus souvent une rétinopathie sévère. La pression artérielle s'élève progressivement ;
- elle peut être le marqueur d'une **glomérulopathie vasculaire non spécifique**, en particulier chez le diabétique de type 2 obèse, hypertendu, hyperlipidémique, et témoigne alors d'une **macro-angiopathie diffuse avec un risque coronarien augmenté**.

Précautions diagnostiques

Toutefois, le diagnostic de néphropathie diabétique débutante ou néphropathie « incipiens », nécessite un certain nombre de précautions :

- en effet, il existe une **grande variabilité physiologique** d'un jour à l'autre de l'albuminurie et il faut s'assurer de la permanence de cette microalbuminurie au moins à deux dosages sur les urines de la nuit ou sur les urines des 24 heures ;
- un déséquilibre aigu du diabète peut être **à lui seul** responsable d'une augmentation de l'albuminurie. Il faut donc contrôler le dosage en période d'équilibre métabolique stationnaire, voire après correction d'un déséquilibre métabolique ;
- il faut bien sûr vérifier l'absence de **leucocyturie** ou d'hématurie grâce à un examen cytobactériologique urinaire ;
- s'assurer de l'absence **d'autres pathologies uro-néphrologiques** susceptibles d'expliquer la microalbuminurie ;
- **la pression artérielle** est le plus souvent encore normale bien qu'elle commence déjà à s'élever. Une hypertension artérielle sévère (> 160/95 mmHg) serait alors plutôt en faveur d'une hypertension artérielle idiopathique, responsable d'une néphroangiosclérose ;
- enfin, le plus souvent, il existe déjà une **rétinopathie**, parfois même évoluée, mais l'absence de rétinopathie diabétique ne permet pas à ce stade de récuser le diagnostic de néphropathie diabétique débutante.

Les cinq stades de la néphropathie diabétique

Stade I : néphropathie fonctionnelle

- Augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire.
- Augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 %.
- Pression artérielle normale.
- Albuminurie normale.

Stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique

Stade III : néphropathie incipiens

- Augmentation de la filtration glomérulaire.
- Augmentation de l'albuminurie > 20 mg/min (croissance annuelle de 20 à 50 %).
- Augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg (« micro-HTA »).

Stade IV : néphropathie clinique

- Dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus.
- Hyalinose artériolaire (touchant les artérioles glomérulaires afférente et efférente).
- Diminution de la filtration glomérulaire.
- Protéinurie croissante.
- Hypertension artérielle (> 140/90 mmHg).

Stade V : insuffisance rénale terminale

- Obstructions glomérulaires.
- Filtration glomérulaire < 10 mL/min.
- HTA volodépendante.

Au stade de « néphropathie incipiens », la clairance glomérulaire n'est pas normale, mais augmentée, pouvant atteindre 150 à 200 mL/min. Elle commence à décroître lorsque la microalbuminurie dépasse 70 mg/24 h et est encore normale lorsque la néphropathie patente apparaît [albuminurie > 300 mg/24 h (*voir* figure p. 186)].

Diagnostic de néphropathie incipiens

- microalbuminurie entre 30 et 300 mg/24 h à plusieurs reprises (20 à 200 mg/min) ;
- en l'absence d'un déséquilibre aigu du diabète ;
- ECBU normal, pas d'autre pathologie uro-néphrologique ;
- le plus souvent rétinopathie sévère.

Un certain nombre de travaux et d'expériences cliniques laissent penser que la mise en route d'une équilibration parfaite du diabète, associée à un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, devrait permettre

d'éviter, au moins dans un certain nombre de cas, l'évolution vers la glomérulopathie diabétique patente. **L'objectif est d'obtenir une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg**, au besoin en associant un diurétique potentialisant l'action de l' inhibiteur de l'enzyme de conversion, parfois au prix d'une discrète élévation initiale de la créatininémie (cette élévation ne doit pas cependant dépasser 25 %). On surveillera alors régulièrement l'évolution de la microalbuminurie, de la créatininémie et du ionogramme sanguin, en particulier de la kaliémie. Il importe également de **traiter une hyperlipidémie et de corriger un régime éventuellement trop riche en protides**.

Traitement de la néphropathie incipiens

- Équilibre parfait du diabète.
- Régime hypoprotidique 0,8 g/kg/j.
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC ou antio-récepteur AT1 de l'angio-tensine 2 (ARA 2)].

Les facteurs de risque de la glomérulopathie

Si 50 à 60 % des diabétiques insulinodépendants développent une rétinopathie sévère, seulement 25 à 30 % développent une glomérulopathie diabétique. De même, alors que l'incidence de la rétinopathie sévère reste constante avec le temps après 20 ans d'évolution du diabète, autour de 3 %, l'incidence de la glomérulopathie diabétique décroît après 20 ans de diabète pour se situer au voisinage de 3 ‰. La glomérulopathie diabétique apparaît donc essentiellement dans les 25 premières années de la maladie et très peu ultérieurement (fig. 21.2).

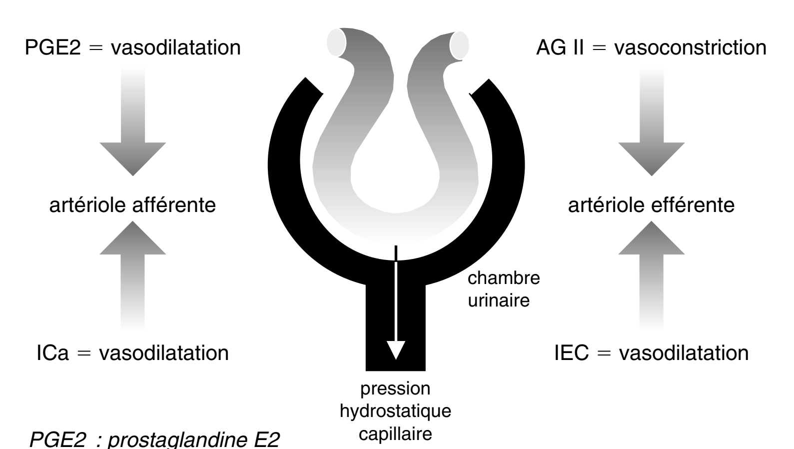


Figure 21.2
Action des IEC sur l'hémodynamique intrarénale.

Tout se passe comme s'il existait des facteurs de susceptibilité ou de protection. De nombreuses équipes de chercheurs tentent de déceler ces facteurs de risque, plusieurs études épidémiologiques ayant montré une agrégation familiale ou ethnique, avec une augmentation de la prévalence chez les Noirs américains ou les Indiens pimas. On retient comme hypothèses une hérédité d' hypertension artérielle essentielle, une susceptibilité familiale à l'hyperlipidémie, une hérédité d'athérosclérose prématurée, l'existence d'une hypotrophie fœtale.

Quoi qu'il en soit, la néphropathie diabétique semble témoigner d'une souffrance endothéliale diffuse précédant l'élévation de la microalbuminurie. Avant même l'élévation de l'albuminurie, on retrouve en effet des troubles de la perméabilité capillaire, peut-être favorisés par une diminution de la charge anionique membranaire portée essentiellement par les héparanes sulfates, une dyslipidémie avec diminution du HDL-cholestérol, peut-être par défaut d'activité de la lipoprotéine lipase endothéliale, des troubles de la crase sanguine avec notamment une augmentation du facteur de Willebrand synthétisé par les cellules endothéliales.

Ainsi la néphropathie diabétique fait le pont entre la microangiopathie et la macroangiopathie. L'atteinte rénale accélère la macroangiopathie mais, à l'inverse, une prédisposition génétique à l'athérosclérose pourrait être un facteur de susceptibilité de la microangiopathie glomérulaire.

Facteurs de risque de la glomérulopathie diabétique

- Mauvais équilibre glycémique.
- Hérédité de néphropathie diabétique.
- Hérédité d'hypertension artérielle essentielle ?
- Hérédité d'athérosclérose ?
- Insulinorésistance ?
- Hyperlipidémie ?
- Régime hyperprotido-lipidique ?
- Hypotrophie fœtale ?

Les particularités de la glomérulopathie du DNID de plus de 50 ans

Il ne semble pas exister de différence entre la néphropathie observée chez les diabétiques insulinodépendants et celle observée chez les diabétiques non insulinodépendants jeunes, âgés de moins de 30 ans (par exemple les Indiens pimas). En revanche, en ce qui concerne les diabétiques non insulinodépendants âgés de plus de 50 ans, formant l'essentiel de la cohorte diabétique de la France métropolitaine, un certain nombre de distinctions doivent être apportées :

- la déchéance néphronique spontanée semble souvent moins rapide, se situant en moyenne à 0,5 mL/min/mois ;
- il ne semble exister ni hyperfiltration glomérulaire ni hypertrophie rénale, caractéristiques de la glomérulopathie fonctionnelle diabétique du sujet jeune ;

■ l'association à la rétinopathie diabétique est moins constante. Dans 50 % des cas environ, il n'y aurait pas de rétinopathie diabétique sévère, mais une absence de rétinopathie ou une rétinopathie minime ;

■ en l'absence de rétinopathie diabétique, l'histologie rénale conclut dans un tiers des cas à une glomérulopathie diabétique typique, dans un tiers des cas à une glomérulopathie d'autre étiologie et dans un tiers des cas à une glomérulopathie « vasculaire non spécifique » dont la pathogénie fait intervenir non seulement le diabète, mais aussi l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'obésité et l'athérosclérose.

La constatation d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 n'ayant pas de rétinopathie diabétique n'a donc pas la même signification que chez un diabétique de type 1 ayant une rétinopathie sévère.

Elle doit d'abord être considérée comme un **marqueur de risque vasculaire**, avec notamment un risque de mortalité coronarienne dans les 10 ans multiplié par trois.

Les anti-angio 2 (IEC ou sartan) ont un effet favorable de néphroprotection et de cardioprotection tandis que les inhibiteurs calciques cardioprotecteurs n'ont pas d'effet néphroprotecteur comparable.

Caractéristiques de la glomérulopathie diabétique

- Albuminurie augmentée
- Pression artérielle élevée
- Rétinopathie sévère

Les infections urinaires

Les infections urinaires sont plus fréquentes chez les diabétiques mal équilibrés ayant une glycosurie importante ou chez les femmes diabétiques après 50 ans, ou encore lorsqu'il existe une vessie neurogène avec résidu post-mictionnel.

En dehors de ces facteurs favorisants, il ne semble pas que l'infection urinaire soit plus fréquente chez les diabétiques. Elle est, en revanche, volontiers latente et a finalement des conséquences plus graves que chez les non-diabétiques. C'est pourquoi les mesures de simplification diagnostiques et thérapeutiques proposées pour les non-diabétiques ne peuvent s'envisager qu'avec prudence chez les diabétiques n'ayant pas de complication et présentant un bon équilibre glycémique.

Les infections urinaires basses

Le diagnostic repose sur un examen cytobactériologique urinaire de milieu de miction, prélevé **sans sondage** et porté rapidement au laboratoire. Une concentration égale ou supérieure à 10^5 germes/mL affirme l'infection urinaire. La présence de leucocytes altérés authentifie la pyurie. L'antibiogramme doit toujours compléter l'identification des germes.

La recherche d'une infection urinaire latente n'est plus justifiée chez les femmes diabétiques bien équilibrées, n'ayant pas de complication de microangiopathie, n'ayant pas d'antécédent d'infection urinaire symptomatique, non enceinte. En effet, dans ces situations, il n'a pas été démontré qu'un traitent antibiotique entraînait moins de récidive ou de complication uronéphrologique.

En dehors de cette situation, la recherche doit être systématique une fois par an, même en l'absence de symptôme. Toutefois cette recherche peut être faite par des bandelettes dépistant leucocyturie et nitrites, dont la valeur prévisionnelle est de 98 %, si la recherche est faite dans de bonnes conditions (sur des urines ayant stagné trois heures dans la vessie). En cas de positivité, on demandera systématiquement un ECBU avec antibiogramme.

L'infection urinaire peut se traduire par une cystite avec brûlures mictionnelles, pollakiurie et pyurie sans fièvre. Mais qu'elle soit découverte d'examen systématique (fait chez une femme à risque) ou révélée par une cystite, l'infection urinaire chez le diabétique justifie la même conduite :

- traitement de huit jours par antibiotiques à diffusion urinaire et contrôle de la normalisation de l'ECBU ;
- dépistage d'une atteinte parenchymateuse rénale que ferait suspecter une douleur lombaire, ou de la fièvre ou une récidive au même germe ;
- recherche d'une prostatite chez l'homme qui nécessiterait un traitement antibiotique adapté prolongé au moins quatre semaines. Les antibiotiques utilisés sont le cotrimoxazole (Bactrim®), les fluoroquinolones *per os* (Oflocet®, Ciflox®). (La Noroxine®, efficace dans le traitement de la cystite n'a pas une assez bonne diffusion tissulaire pour le traitement d'une prostatite ou d'une pyélonéphrite). Dans les formes graves, il convient de débuter une antibiothérapie par voie parentérale et d'associer pendant deux à trois jours un aminoside (Nétromicine®, Amiklin®) ;
- recherche chez la femme d'une cause gynécologique favorisante et, chez l'homme, d'une uropathie malformative.

En cas de récidive chez la femme, et d'emblée chez l'homme, on demandera une échographie des reins et de voies urinaires, à la recherche notamment d'un résidu post-mictionnel qui pourrait être secondaire à une vessie neurogène. L'établissement d'un simple calendrier mictionnel suffit parfois à révéler une mauvaise hygiène mictionnelle avec seulement une ou deux mictions par jour.

Règles pratiques d'hygiène à conseiller à toute femme atteinte de cystite récidivante

- Boire beaucoup pour uriner toutes les trois heures.
- Avoir une miction de nuit et en profiter pour boire à nouveau.
- Prendre le temps d'uriner et de vider complètement la vessie.
- Boire de l'eau, mais éviter toute boisson alcaline comme l'eau de Vichy.
- Faire une toilette vulvaire simple.

- Éviter les toilettes excessives avec des produits irritants qui altèrent des défenses vaginales. La flore vaginale doit être respectée. Les traitements antibiotiques prescrits trop facilement favorisent le développement des mycoses. Les tampons internes vaginaux périodiques, qui favorisent une infection vaginale, sont déconseillés.
- Uriner dans la demi-heure qui suit un rapport sexuel.
- Prendre plutôt une douche qu'un bain.
- Essuyer d'avant en arrière après une selle, pour éviter une contamination vulvaire.
- Corriger les troubles fonctionnels intestinaux.
- Ces règles simples, lorsqu'elles sont appliquées, supprimeraient 85 % des cystites récidivantes.

L' urographie intraveineuse, avec les précautions classiques, reste un examen irremplaçable pour visualiser la voie urinaire et rechercher une classique anomalie congénitale ou acquise.

Parallèlement, les mesures préventives usuelles sont enseignées : boissons abondantes assurant des mictions assez fréquentes et aussi complètes que possible, diminution de la glycosurie par un bon contrôle du diabète, traitement de la constipation, miction post-coïtale et technique d'essuyage périnéal limitant la contamination génitale à point de départ anal. En cas de cystites récidivants, les traitements au long cours discontinus sont discutés en raison du risque de sélection de germe. A été proposé l'usage de lactobacilles oral ou vaginal, des vaccins sont en voie de développement.

Les infections aiguës du haut appareil

Elles peuvent se traduire par une **pyélonéphrite aiguë** typique avec douleurs lombaires et fièvre, mais elles peuvent aussi se manifester par une fièvre isolée, ou même n'entraîner qu'un déséquilibre apparemment inexpliqué du diabète.

Elles justifient **l'hospitalisation**, permettant après hémocultures et ECBU, la mise en route d'une antibiothérapie par voie initialement parentérale puis *per os* poursuivie au moins trois semaines. Compte tenu de la gravité potentielle de la pyélonéphrite aiguë chez le diabétique, l'examen radiologique le plus approprié pour apprécier à la fois l'état de la voie excrétrice et l'état du rein est la **tomodensitométrie** avec injection d'iode, suivie de clichés urographiques. Elle permet de diagnostiquer les **abcès du rein**, plus fréquents chez les diabétiques, nécessitant une antibiothérapie adaptée, initialement parentérale puis *per os* et prolongée (six à huit semaines *per os*).

La nécrose papillaire

C'est la séquestration ischémique ou dégénérative de l'ensemble ou d'une partie des papilles rénales en aval de la jonction cortico-médullaire. Le traitement des infections urinaires et des uropathies obstructives ont rendu cette complication beaucoup plus rare chez le diabétique aujourd'hui.

La pyélonéphrite chronique

La pyélonéphrite chronique, secondaire aux infections aiguës répétées du haut appareil ou aux infections urinaires chroniques favorisées par la stase et le reflux, reste longtemps asymptomatique. Elle est souvent découverte à un stade tardif de l'évolution de l'insuffisance rénale. Elle est en règle associée à la glomérulosclérose.

Il est en fait rare que son expression domine : leucocyturie-bactériurie ; hypertension artérielle inconstante ; protéinurie minime, de type tubulaire ; absence de syndrome œdémateux, fuite sodée importante et parfois acidose tubulaire ; anémie marquée ; reins atrophiques, asymétriques, bosselés, aux cavités dilatées et aux corticales amincies.

La néphropathie due aux produits de contraste iodés

Incidence de l'insuffisance rénale aiguë après produit de contraste iodé chez les patients diabétiques en fonction de la créatininémie

Créatininémie	Incidence
< 135 mmol/L	≈ 0
Entre 135 et 180 mmol/L	50 %
Entre 180 et 360 mmol/L	75 %
≥ 360 mmol/L	95 %

Les examens en cause sont non seulement l' urographie intraveineuse mais aussi les angiographies, la cholécystographie, la cholangiographie, la tomodensitométrie avec injection.

Attention : l'angiographie rétinienne à la fluorescéine ne comporte pas de produit de contraste iodé et ne justifie donc pas les mêmes précautions.

Protocole d'hydratation des diabétiques avant l'injection de produits de contraste iodés

L'injection de produits de contraste iodés comporte un **risque d' insuffisance rénale aiguë chez les diabétiques.**

Ce risque dépend :

- de l'état de la **fonction rénale.** Il est extrême lorsque la clairance est inférieure à 30 mL/min, soit une créatininémie supérieure à 200 µmol/L pour un sujet adulte

de corpulence normale. Il est alors indispensable de prévenir préalablement les néphrologues ;

- de l'état d'hydratation du sujet ;
- de la quantité de produit iodé et de la répétition d' examens iodés ;
- de l'association à des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Il est indispensable d'avoir non seulement une **créatininémie avant l'examen**, mais aussi de contrôler la diurèse et de mesurer la créatininémie **48 heures après l'examen.**

Arrêter, si possible, avant l'examen : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, médicaments néphrotoxiques type AINS, aminosides. Ne reprendre la prescription qu'après contrôle de la créatininémie à la 48e heure.

La prise de biguanides (Glucophage®, Stagid®, Glucinan®) doit impérativement être suspendue immédiatement avant et dans les 48 heures qui suivent l'examen.

L'hydratation dépendra de la fonction rénale :

- si la fonction rénale est normale et le diabète bien équilibré, l'examen peut avoir lieu en ambulatoire avec une simple hydratation *per os* (eau de Vichy) ;
- si la fonction rénale est normale chez un malade hospitalisé, il est néanmoins conseillé d'installer une perfusion de sérum physio-logique de 500 mL à passer en six heures en commencant trois heures avant l'examen. En cas de diabète insulinodépendant, la perfusion de sérum physiologique sera remplacée lors du départ du malade en examen, par 500 mL de sérum glucosé à 5 % avec 4 g de NaCl. Mais l'examen peut aussi être réalisé en ambulatoire chez un patient diabétique insulinodépendant pratiquant l'insulinothérapie fonctionnelle. Il lui suffit alors de diminuer de 2 unités son insuline lente du soir, et de rester à jeun jusqu'à l'examen en contrôlant sa glycémie capillaire ;
- si la fonction rénale est anormale, il convient de perfuser 1 litre de sérum physiologique isotonique 8 à 12 heures avant l'examen et 500 mL dans les trois heures qui suivent l'examen. Là encore, en cas de diabète insulinodépendant, on posera une perfusion de sérum glucosé à 5 % lors du départ du malade à l'examen, en réglant le débit en fonction des glycémies ;
- en revanche, le bénéfice de la prescription d'acétylcystéine (Mucomyst®) à titre d'anti-oxydant, montré dans une première étude randomisée, n'a pas été confirmé.

Pour en savoir plus

Gambara V, Méga C, Remuzzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. J Am Soc Nephrol 1993 ; 3 : 458-66.

Kidney and diabetes. Diabetes Metab 2000 ; 26 [Suppl. 4].

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993 ; 329 : 456-62.

Pugh JA, Médina RA, Cornell JC, Basu S. NIDDM is the major cause of diabetic end-stage renal disease : more evidence from a tri-ethnic community. Diabetes 1995 ; 44 : 375-81.

22 La macroangiopathie diabétique

› Environ 75 % des diabétiques décèdent des complications de l' athérosclérose.
› La survenue d'une athérosclérose prématurée s'observe essentiellement dans deux situations cliniques :
- **chez les diabétiques insulinodépendants ayant une néphropathie ;**
- **chez les diabétiques non insulinodépendants ayant une surcharge pondérale androïde responsable d'une hyperlipidémie et d'une hypertension artérielle associée.**

› Dans ces deux situations, la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse paraît nécessaire.

Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, on désigne sous le terme de macroangiopathie diabétique, **l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 µm**.

En réalité, la macroangiopathie diabétique associe **deux maladies artérielles distinctes** :
- d'une part, **l'athérosclérose** qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non-diabétique,
- d'autre part, **l'artériosclérose**, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la media aboutissant à la médiacalcose.

Épidémiologie : fréquence et gravité

Parallèlement aux progrès des traitements hypoglycémiants et anti-infectieux, **l'athérosclérose est devenue la principale cause de décès des diabétiques**, bien avant les comas métaboliques et les complications infectieuses. En effet, 75 % des diabétiques décèdent d'accident vasculaire, au premier rang desquels **l'ischémie myocardique** est responsable de 50 % des décès. Lorsqu'on prend en compte les facteurs de risque classiques tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, le diabète entraîne un risque relatif modéré de 2 à 3 chez l'homme, et plus important, de 4 à 5, chez la femme. En effet, en matière d'athérosclérose, la femme diabétique perd son avantage naturel sur l' homme, avec un sex-ratio hommes diabétiques/femmes diabétiques entre 1 et 2, alors qu'il se situe dans la population non diabétique de moins de 50 ans entre 5 et 10.

En fait, le poids relatif des facteurs de risque vasculaire varie selon la topographie artérielle. Ainsi, **l'hypertension artérielle** est un facteur de risque majeur

pour les accidents vasculaires cérébraux, alors que **l'hypercholestérolémie** est responsable principalement d'atteinte coronarienne et de lésions aortiques, **le tabagisme** favorisant l'insuffisance coronaire et l'artérite des membres inférieurs.

De même, le diabète entraîne un risque relatif d'athérosclérose hiérarchisé : de 1,5 à 2 pour les accidents vasculaires cérébraux, de 2 à 4 pour l'insuffisance coronaire, de 5 à 10 pour l'artérite des membres inférieurs.

En réalité, les lésions anatomiques telles qu'on peut les diagnostiquer par l'imagerie vasculaire non invasive (ou lors d'études autopsiques) sont encore plus fréquentes chez le diabétique : environ 5 fois pour l'insuffisance coronaire, 8 fois pour l'atteinte cervico-cérébrale, 14 fois pour l'artérite des membres inférieurs.

Rôle des facteurs de risque et de l'hyperglycémie : conséquences cliniques

Pour chaque facteur de risque vasculaire, il importe de répondre aux questions suivantes :

Existe-t-il un seuil à risque ou s'agit-il d'un continuum ?

Ainsi, en ce qui concerne la microangiopathie diabétique, et en particulier la rétinopathie, il existe un seuil glycémique à risque nettement plus élevé que les valeurs supérieures de la glycémie normale ; ce seuil fixé à 2 g/L à la deuxième heure de l'HGPO correspond à une glycémie à jeun comprise entre 1,20 et 1,30 g/L. Par compromis, la nouvelle définition du diabète a donc retenu la valeur de 7 mmol/L (soit 1,26 g/L) à jeun à deux reprises.

En revanche, en matière d'athérosclérose coronarienne, il ne semble pas exister de seuil à risque coronarien pour la pression artérielle, pour le cholestérol et pour la glycémie, mais **un continuum avec un risque croissant parallèlement à l'élévation de la pression artérielle, de la cholestérolémie et de la glycémie.** Lorsqu'il existe un continuum, fixer une barre visant à séparer le « normal » du « pathologique » est forcément arbitraire, amenant à sous-traiter un certain nombre de patients à risque fort et à surtraiter d'autres patients à risque faible ; d'où la proposition d'adapter les seuils et les objectifs d'intervention thérapeutique au risque vasculaire global. Ce risque vasculaire global est calculé en fonction de l'âge du patient, de son sexe, des valeurs de pression artérielle, des taux de LDL- et de HDL-cholestérol, de l'existence ou non d'une intoxication tabagique, et de l'hérédité cardiovasculaire. Ainsi, logiquement, le seuil et les objectifs thérapeutiques de prescription d'un hypolipémiant ne devraient pas être les mêmes pour un homme de 60 ans diabétique hypertendu et pour une femme de 30 ans diabétique normotendue (et non enceinte).

Cette proposition intelligente connaît néanmoins des limites théoriques et pratiques :

- dans la mesure où l'âge est le premier facteur de risque cardiovasculaire, elle conduit à traiter préférentiellement les gens âgés alors que la prévention

primaire ne saurait se juger sur 5 à 10 ans (durée des grandes études d'intervention médicamenteuse) mais sur 20 à 40 ans (ce qui ne peut être le délai raisonnable d'aucun essai thérapeutique) ;

- elle ne prend pas en compte l'équilibre du diabète lui-même, mesuré par le taux de HbA1c, mais seulement la présence ou l'absence du diabète ;
- de même, elle ne prend pas en considération le degré de tabagisme ;
- elle doit être adaptée à chaque population, compte tenu de la grande variation de prévalence de la morbi-mortalité cardiovasculaire d'une population à l'autre ;
- enfin et surtout, en dehors de l'usage systématique de l'informatique permettant un calcul automatique, sa pratique est souvent trop complexe et demande à être simplifiée.
- C'est pourquoi, en ce qui concerne le diabète de type 2, de nombreux diabétologues proposent de simplifier le message en confondant les seuils et les objectifs thérapeutiques et en ne proposant qu'une valeur :
- glycémie à jeun $\leqslant$ 1,20 g/L ;
- HbA1c $\leqslant$ 7 % ;
- pression artérielle $<$ 130/80 mmHg ;
- LDL-cholestérol $<$ 1,30 g/L ;
- HDL-cholestérol $>$ 0,40 g/L (homme) $>$ 0,50 g/L (femme) ;
- arrêt d'une intoxication tabagique.

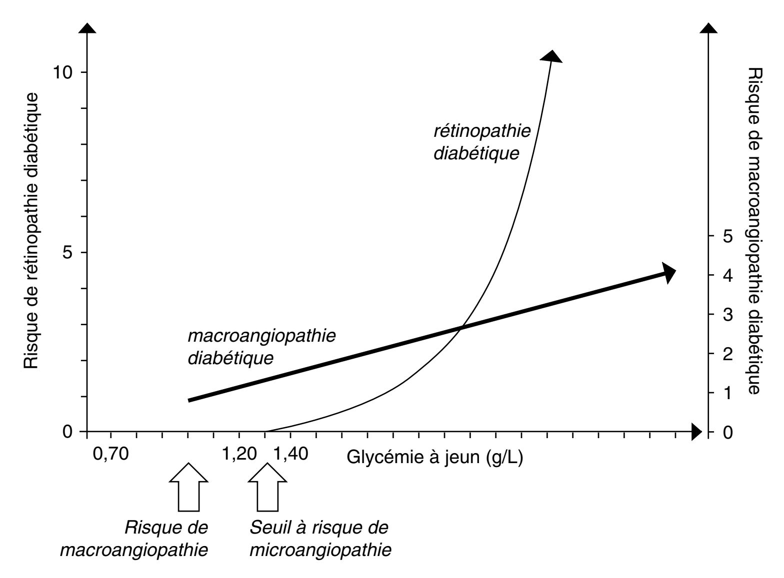
En prévention secondaire, c'est-à-dire pour le traitement d'une pathologie cardiovasculaire ayant un retentissement hémodynamique, le seuil est abaissé pour le LDL-cholestérol à moins de 1 g/L, idéalement autour de 0,70 g/L.

De plus, lorsqu'il existe un facteur de risque cardiovasculaire associé au diabète, il est recommandé de prescrire un antiplaquettaire, par exemple de l'aspirine (160 mg/j), la posologie devant être augmentée en cas de pathologie cardiovasculaire évolutive (fig. 22.1).

En revanche, pour la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse débouchant, en cas de possibilité, sur une coronarographie systématique en vue d'une éventuelle revascularisation et/ou d'un traitement médical, il est légitime d'exiger un risque cardiovasculaire élevé (par exemple supérieur à 4 % par an), ce qui est le cas des diabétiques hommes, hypertendus, hyperlipidémiques âgés de plus de 60 ans, ou des diabétiques ayant une insuffisance rénale ou une artérite des membres inférieurs. En revanche, il ne paraît pas raisonnable de rechercher systématiquement une ischémie myocardique silencieuse chez tout diabétique ayant un autre facteur de risque cardiovasculaire, quels que soient son âge et son sexe, avec un rapport bénéfice/coût dérisoirement faible et un nombre important de faux positifs aboutissant à des coronarographies inutiles.

S'agit-il d'un facteur causal ou seulement d'un facteur lié à un autre facteur causal, ou encore d'un facteur d'aggravation ?

À l'évidence, l'hyperglycémie est le facteur causal de la microangiopathie diabétique, l'hypertension artérielle ne jouant qu'un rôle aggravant. Mais l'hyperglycémie



Le risque pour la macroangiopathie commence pour des valeurs glycémiques inférieures au seuil à risque pour la microangiopathie, mais alors que le risque augmente de façon exponentielle avec l'hyperglycémie pour la microangiopathie, il augmente plus faiblement pour la macroangiopathie (1 point d'hémoglobine A1c en plus correspond à 30% de risque de microangiopathie en plus et à seulement 10 à 15 % de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire en plus.

Figure 22.1
Rapport entre la glycémie à jeun et le risque statistique de micro- et de macroangiopathie diabétique.

est également un facteur causal de macroangiopathie diabétique, de même que l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie sont des facteurs étiologiques de l'athérosclérose. Ainsi, les Indiens pimas, diabétiques, mais pour des raisons génétiques non hypertendus et ayant un taux de LDL-cholestérol bas, ont une morbi-mortalité cardiovasculaire double de celle des Indiens pimas non diabétiques ; elle reste néanmoins très inférieure à celle des Américains caucasiens diabétiques et se rapproche de celle des Caucasiens non diabétiques. L'hyperglycémie apparaît donc surtout comme un facteur aggravant de l'athérosclérose et de ses complications.

Quelle est la pathogénie de l'athérosclérose du diabétique ?

Remarquons d'abord que le diabète respecte l'inégalité de fréquence de l'athéroclérose selon les populations du globe. Ainsi, le diabétique japonais a un taux faible d'athérosclérose comme la population générale japonaise et le diabétique finlandais a un taux élevé comme la population non diabétique, bien que dans les deux cas, le diabète soit un facteur de majoration du risque. Le diabète ne semble donc pas intervenir directement mais plutôt en potentialisant les facteurs

de risque d'athérosclérose ou en aggravant l'athérome constitué. Le diabète pourrait ainsi intervenir de cinq manières différentes :

Il comporte fréquemment une **association des facteurs de risque vasculaire.** Ainsi, l'hypertension artérielle est deux fois plus fréquente chez les diabétiques que dans la population non diabétique et l'hyperlipidémie 5 à 10 fois plus fréquente, tandis que le tabagisme est hélas aussi fréquent.

■ L'hyperglycémie s'associe à des anomalies qualitatives des lipoprotéines. En effet, 20 à 50 % des diabétiques, en particulier des diabétiques non insulinodépendants, présentent une hypertriglycéridémie. Celle-ci évolue souvent parallèlement à l'hyperglycémie et à la surcharge pondérale. Elle est due à une augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, stimulée par l'hyperinsulinisme, et à un défaut de dégradation des VLDL circulantes par dysfonctionnement de la lipoprotéine lipase aggravé par l'insulinorésistance. L'hypertriglycéridémie s'accompagne donc d'un défaut de la voie métabolique, menant physiologiquement des VLDL aux LDL. Témoignent de ce défaut, l'augmentation du taux de remnants de VLDL (IDL) et du taux de formation de LDL petites et denses, toutes lipoparticules hautement athérogènes, tandis que le HDL3-cholestérol participant à l'épuration du cholestérol tissulaire vers le foie, est diminué. En conséquence, la barre de 2 g/L adoptée par les consensus internationaux pour le traitement de l'hypertriglycéridémie, n'apparaît pas appropriée pour la population diabétique. Bien qu'il n'y ait pas d'accord international, la plupart des auteurs estiment qu'il faut intervenir pour des valeurs de triglycérides supérieures à 1,50 g/L, ou de HDL-cholestérol inférieures à 0,50 g/L chez la femme et à 0,40 g/L chez l'homme.

■ L'hyperglycémie pourrait favoriser les **complications thrombotiques** de l'athérosclérose. En effet, l'hyperglycémie s'associe à des troubles de la crase sanguine prothrombogènes, réversibles avec le parfait équilibre glycémique :

- hyperfibrinémie, augmentation du facteur VIII de Willebrand (véritable colle plaquettaire d'origine endothéliale) ;
- augmentation du facteur VII, corrélée à l'hypertriglycéridémie ;
- défaut de fibrinolyse avec augmentation du PAI_1 ;

■ L'hyperglycémie pourrait être un agent causal de **l'accélération du vieillissement de la paroi artérielle** (artériosclérose) dont la pathogénie fait intervenir :

- la glyco-oxydation des protéines, en particulier des protéines de la matrice extracellulaire et notamment du collagène ;
- un défaut de dégradation de la matrice extracellulaire par des métalloprotéinases, corrélé au défaut de fibrinolyse ;
- la dénervation sympathique des vaisseaux, due à la dysautonomie diabétique ;
- l'atteinte des vasa vasorum par la microangiopathie diabétique.

Cette artériosclérose serait responsable d'un défaut de compliance artérielle, participant à l'auto-aggravation de l'athérosclérose et majorant son retentissement cardiaque. De plus, elle expliquerait l'atteinte distale artériolaire, dont l'association à l'athérome des grosses artères rendrait compte de la **gravité de l'ischémie tissulaire.**

■ Au cours d'un accident ischémique aigu responsable d'une **nécrose tissulaire,** l'hyperglycémie pourrait jouer un rôle délétère, comme cela a été parfaitement

démontré chez l'animal rendu diabétique avant ligature artérielle. De même, plusieurs études ont montré une corrélation entre l'HbA1c et le pronostic de l'accident vasculaire. Le rôle délétère de l'hyperglycémie s'expliquerait par deux raisons :

- d'une part hémorrhéologique, avec activation plaquettaire thrombogène, défaut de fibrinolyse et surtout augmentation de la viscosité sanguine, notamment par défaut de déformabilité et hyperagrégabilité érythrocytaires ;
- d'autre part métabolique, avec augmentation de la production locale de lactates, aggravant l'acidose et l'hypoxie tissulaires. De plus, l'augmentation des acides gras libres accompagnant le déséquilibre du diabète, favorise les troubles du rythme cardiaque en cas d'ischémie myocardique.

Cela justifie de *ne pas aggraver l'hyperglycémie par une perfusion glucosée lors de la survenue d'un accident vasculaire* et de chercher au contraire un équilibre glycémique optimal (glycémie inférieure à 1,40 ou 1,50 g/L) en cas d'artérite des membres inférieurs, d'infarctus du myocarde ou d' accidents vasculaires cérébraux, mais en tenant compte des risques de l'hypoglycémie sur ces terrains (trouble du rythme cardiaque, crise comitiale).

Il faut donc abandonner la pratique du GIK (perfusion de doses importantes de glucose hypertonique associé à une infusion insulinique et à un apport de potassium) tel qu'il a été préconisé dans certaines Unités de Soins Intensifs Cardiologiques à la suite de la publication princeps de Sodi Pallares en 1962.

Particularités cliniques de la macroangiopathie diabétique

En pratique, on peut distinguer deux « tableaux cliniques » à haut risque d'athérosclérose

Le diabétique insulinodépendant (ou non insulinodépendant) développant une glomérulopathie diabétique associée le plus souvent à une rétinopathie sévère ischémique ayant justifié une panphotocoagulation au laser. L'albuminurie supérieure à 300 mg/24 h et le déclin progressif de la fonction glomérulaire s'accompagnent d'une **hypertension artérielle**, d'une **dyslipidémie**, d'une **tendance thrombogène** et peut-être d'une rétention des **produits terminaux de la glycation normalement éliminés par le rein**.

L'ensemble de ces facteurs concourent à la constitution d'une véritable angiopathie maligne associant microangiopathie sévère, athérosclérose étendue, artériosclérose accélérée. Le risque de mortalité coronarienne et d'amputation des membres inférieurs est multiplié par 10 par rapport aux diabétiques insulinodépendants de même âge n'ayant pas d'atteinte rénale.

Le diabétique non insulinodépendant ayant une obésité androïde d'aspect pseudo-cushingoïde : obésité facio-tronculaire avec bosse de bison, tour de taille supérieur à 90 cm chez la femme, supérieur à 100 cm chez l'homme, contrastant avec une lipoatrophie relative des cuisses, parfois une hypertrichose, voire un discret hirsutisme et un syndrome des ovaires polymicrokystiques, une oligo-spanio-ménorrhée… La différence clinique avec un syndrome de Cushing porte sur l'absence d'atrophie cutanée et de vergetures pourpres et

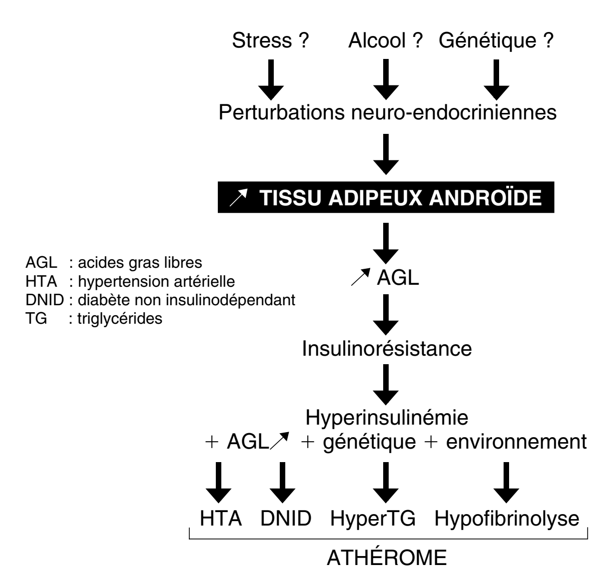


Figure 22.2
Le syndrome X.

surtout sur l'absence d'amyotrophie avec parfois au contraire une hypertrophie musculaire des mollets. Quoi qu'il en soit, lorsque la cortisolémie de base est élevée, la positivité du freinage minute, avec cortisolémie à 8 heures inférieure à 5 ng/mL après prise de 1 mg de Dectancyl® (deux comprimés la veille au soir à minuit) permet d'éliminer formellement le diagnostic de syndrome de Cushing. Ces patients ayant une obésité viscérale importante alors que la graisse sous-cutanée abdominale est en réalité peu développée, présentent en général une **hypertension artérielle sévère**, une **dyslipidémie** (triglycérides élevés, HDL-cholestérol diminué) et ont un risque très élevé d'**insuffisance coronaire** (fig. 22.2).

L'existence d'une microalbuminurie supérieure 30 mg/24 h à plusieurs reprises avec un ECBU normal, semble faire le lien entre ces deux syndromes. En effet, d'une part elle représente le premier symptôme d'une glomérulopathie diabétique débutante, d'autre part elle témoigne d'une souffrance endothéliale diffuse, conséquence du syndrome d'insulinorésistance métabolique. Témoignent également de cette souffrance endothéliale : l'élévation du facteur de Willebrand, l'augmentation de la perméabilité capillaire, le défaut d'activité de la lipoprotéine lipase.

Ainsi, une microalbuminurie supérieure à 30 mg/24 h à plusieurs reprises, en l'absence d'autre pathologie uro-néphrologique et de déséquilibre aigu du diabète, comporte un risque de mortalité coronarienne multiplié par 3 dans les 10 ans suivants. Elle est d'ailleurs souvent associée à une hypertrophie ventriculaire gauche.

Les complications de l'athérosclérose ont également des particularités cliniques chez le diabétique

En dehors de leur gravité même, marquée par une mortalité globalement double de celle du non-diabétique.

■ **Les accidents vasculaires cérébraux** sont plus rarement hémorragiques chez le diabétique en dépit de l'augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle. En revanche, les micro-infarctus responsables de lacunes semblent plus fréquents chez le diabétique, en particulier en cas d'association diabète-hypertension artérielle.

■ **L'ischémie myocardique** est deux à trois fois plus souvent indolore chez le diabétique que chez le non-diabétique. Cette absence de douleur ne semble pas expliquée par une neuropathie végétative avec dénervation sympathique cardiaque. L'infarctus du myocarde est ainsi très souvent indolore, bien que plus rarement asymptomatique. Il faut donc y penser systématiquement devant la survenue soudaine de symptômes par ailleurs inexpliqués :

- troubles digestifs et parfois douleurs épigastriques,
- dyspnée d'effort,
- asthénie, en particulier à l'effort,
- troubles du rythme cardiaque, embolie,
- et parfois simple déséquilibre inexpliqué du diabète,
- ou baisse de la pression artérielle.

Dans tous ces cas, il importe de faire un **ECG** qui permettra le diagnostic. Le traitement de l' infarctus du myocarde ne diffère pas de celui des non-diabétiques, mais il impose l'arrêt des hypoglycémiants oraux et le recours à une insulinothérapie intensifiée par infusion insulinique ou par multiples injections. L'objectif est d'obtenir une glycémie moyenne autour de 1,40–1,50 g/L, en évitant les hypoglycémies grâce à la multiplication des contrôles de la glycémie capillaire initialement toutes les heures puis toutes les 2 heures. Le séjour en unité de soins intensifs est souvent prolongé en raison du **risque de mort subite retardée**, en particulier en cas de dénervation cardiaque avec allongement de QT ($>$ 0,44 ms). Finalement la mortalité est double à un mois, à un an et à cinq ans par rapport aux non-diabétiques. Cette surmortalité tient essentiellement à la fréquence de l'insuffisance cardiaque séquellaire, en particulier chez la femme diabétique obèse.

Néanmoins, l'étude du registre de MUNICH a montré qu'on pouvait abaisser la mortalité hospitalière après infarctus du diabétique en la ramenant à celle des non diabétiques, à la condition d'utiliser de façon identique les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité : revascularisation en urgence, traitement antiplaquettaire (GP2b3a, inhibiteur de l'enzyme de conversion, statine, bêta bloquant et infusion insulinique pour ramener la glycémie au-dessous de 1,50 g/L).

■ L'insuffisance cardiaque du diabétique peut être de mécanismes multiples. Elle peut être secondaire à :

- un infarctus antérieur étendu, plus fréquent ;
- une cardiopathie ischémique avec infarctus rudimentaires multiples passés inaperçus ;

- une cardiomyopathie ni ischémique ni hypertensive, secondaire à un « processus de vieillissement accéléré » du myocarde, marqué initialement par un défaut du remplissage diastolique, puis par une altération de la fonction systolique.

Au total, 25 % environ des patients présentant un infarctus du myocarde sont des diabétiques connus, auxquels il faut ajouter 10 % environ présentant une hyperglycémie > 1,26 g/L en l'absence de diabète antérieurement connu. Une fois sur deux, il s'agit en réalité d'un diabète méconnu, dont témoigne l'élévation de l'HbA1c, ou d'une intolérance aux hydrates de carbone qui persistera après l'infarctus du myocarde. Mais une fois sur deux, il s'agit d'une hyperglycémie de stress due à l'hypersécrétion des hormones de contre-régulation, témoignant de la gravité de la situation hémodynamique, et donc de mauvais pronostic.

Il n'est pas encore parfaitement établi que le traitement de cette hyperglycémie aiguë de stress par infusion insulinique, entraîne une réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire, ce qui justifie de nouvelles études.

En dehors de l'infarctus, le traitement de l'ischémie coronarienne ne diffère pas chez le diabétique et le non-diabétique. IEC, ß-bloquants, statines, antiplaquettaires ont les mêmes indications. Il en est de même en ce qui concerne les pontages coronaires et les angioplasties avec toutefois une mortalité périopératoire environ double (5 % *vs* 2,5 %) et un risque de resténose après angioplastie plus élevé, risque réduit depuis l'usage des stents, en particulier des stents dits « actifs ». Mais les résultats à moyen et long terme semblent comparables (fig. 22.3).

■ **L'artérite des membres inférieurs** se révèle parfois par une claudication intermittente, avec sa douleur constrictive en étau, imposant l'arrêt de la marche. Sa topographie dépend du niveau lésionnel : fesse, cuisse pour l'atteinte iliaque, mollets pour l'atteinte fémoro-poplitée, plante du pied pour les axes de jambe. En réalité, cinq fois sur six cette douleur fait défaut en raison de la coexistence d'une neuropathie diabétique. La survenue d'une douleur nocturne des membres inférieurs peut faire évoquer une artérite au stade III justifiant une exploration artérielle (écho-Doppler, si besoin artériographie), avant l'apparition d'un trouble trophique (stade IV). Mais il peut s'agir d'une douleur neuropathique à prédominance nocturne. Cependant la douleur neuropathique, loin de s'aggraver, cède plutôt à la marche. Elle est bilatérale, volontiers à type de brûlure, de dysesthésie, de décharge électrique, voire de broiement. Les pouls sont perçus, parfois bondissants. Les pieds sont chauds. La trophicité de la peau et des phanères est respectée. En cas de doute, l'exploration par **écho-Doppler**, la mesure de la **pression transcutanée en oxygène** et le rapport pression artérielle systolique cheville/bras lorsqu'il est interprétable permettent de faire la part de l'ischémie.

Outre **l'association fréquente à une neuropathie** responsable du caractère indolore de l'ischémie, l'artérite des membres inférieurs du diabétique est caractérisée par sa topographie : dans un tiers des cas elle est proximale, bien corrélée aux facteurs de risque classiques (HTA, hyperlipidémie, tabagisme), dans un tiers des cas elle est distale, siégeant en dessous du genou et dans un tiers des cas elle est globale, proximale et distale. Par chance, même lorsqu'elle est distale, une artère au-dessous de la cheville reste le plus souvent perméable.

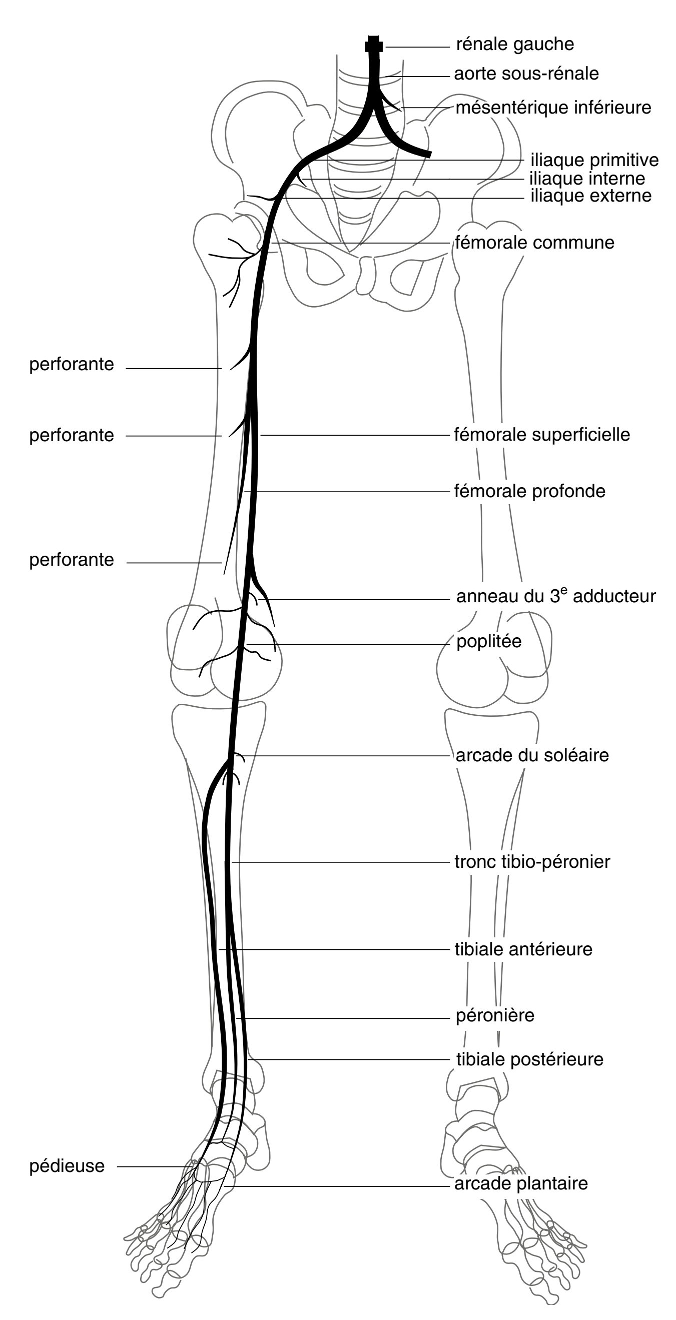


Figure 22.3
Schéma des artères du membre inférieur.

La palpation d'un pouls pédieux n'élimine donc en rien l'existence d'une artérite sévère des axes jambiers sus-jacents, mais il est sûrement un des meilleurs arguments pronostiques de l'artérite diabétique (voir figure).

En effet, cette persistance permet de réaliser des pontages distaux (utilisant la veine saphène interne dévalvulée in situ ou inversée) dans le cadre d'un sauvetage de membre nécessité par une gangrène du pied. En effet, la gangrène, même limitée, n'est jamais secondaire à une microangiopathie diabétique ; elle témoigne toujours d'une atteinte des artères musculaires, même s'il s'agit d'artères de petit calibre et elle doit donc bénéficier à chaque fois que cela est possible, d'une revascularisation. **Un geste d'amputation a minima fait sans exploration vasculaire, risque de ne jamais cicatriser et d'entraîner une aggravation secondaire de l'ischémie avec amputation majeure**.

L'artérite des membres inférieurs du diabétique se révèle en effet trop souvent par un trouble trophique avec début de gangrène secondaire à un traumatisme même minime (frottement dans la chaussure, ongle mal taillé blessant l'orteil voisin, ongle incarné, absence de protection des talons lors de l'alitement prolongé…, *voir* chapitre 23).
La survenue d'un tel trouble trophique avec nécrose ischémique, impose toujours l'hospitalisation du patient pour explorations vasculaires (échographie-Doppler, mesure de l'index de pression artérielle bras-cheville, mesure de la pression transcutanée en oxygène, artériographie) qui permettront une décision thérapeutique de sauvetage.

Prévention de la macroangiopathie

La prévention de la macroangiopathie diabétique repose sur le traitement des différents facteurs de risque, grâce à :

- **l'obtention d'un bon équilibre glycémique,** mais l'objectif glycémique n'est pas ici clairement défini, contrairement à la micro-angiopathie. Peut-être faut-il exiger ici des valeurs glycémiques plus strictes (moins de 1,20 g/L avant les repas, HbA1c inférieure à 6,5 % si on utilise des médicaments avec un risque d'hypoglycémie faible). Il n'y a pas d'argument à ce jour pour considérer que la glycémie post-prandiale est un facteur de risque qu'il faut traiter. Il n'y a que des arguments indirects pour penser qu'il s'agit peut être d'un marqueur de risque. C'est donc de façon abusive, que l'on soumet les patients à des objectifs en général non atteignables grâce à des prescriptions diététiques, en général non suivies ;
- **la diminution de l'insulinorésistance,** en particulier au cours du diabète de type 2 grâce à la réduction de la surcharge pondérale, à l'accroissement de l'activité physique et à la prescription de biguanides ;
- notons ici que **la réduction des boissons alcoolisées** (à un à deux verres de vin par repas) a l'avantage de réduire la surcharge pondérale, de corriger la répartition androïde des graisses, de diminuer l'hypertriglycéridémie, d'améliorer l'hypertension artérielle. C'est donc un des points essentiels de l'équilibre diététique ;

■ **l'arrêt de l'intoxication tabagique** est un des objectifs majeurs pour réduire le risque d'infarctus du myocarde et d' amputation des membres inférieurs, mais l'information nécessaire est insuffisante et la menace des complications est le plus souvent inefficace. En effet, l'arrêt de l'intoxication tabagique suppose la décision du malade, et on ne peut que l'aider à prendre sa décision en soupesant avec lui les arguments « pour » et « contre » la poursuite de l'intoxication tabagique, ainsi que les arguments « contre » et « pour » l'arrêt de cette intoxication ;

■ **le traitement d'une dyslipidémie** avec l'objectif chez l'adulte d'un LDL-cholestérol inférieur à 1,30 g/L, d'un taux de triglycérides inférieur à 1,50 g/L, d'un HDL-cholestérol supérieur à 0,40 g/L chez l'homme, 0,50 g/L chez la femme. Le LDL-cholestérol est habituellement calculé selon la formule de Friedewald :

$$\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL-cholestérol} - \frac{\text{TG}}{5}$$

Cette formule semble acceptable chez le sujet normal ayant un taux de triglycérides inférieur à 3 g/L. Sa validité est toutefois discutée chez le diabétique non insulinodépendant en raison de l'enrichissement des VLDL en triglycérides. En cas de doute, le dosage de l' apolipoprotéine B peut être utile pour évaluer le profil athérogène d'une dyslipidémie limite. En dehors de l'association au diabète d'une dyslipidémie génétique familiale et d'une dyslipidémie secondaire à une hypothyroïdie, que l'on éliminera systématiquement par le dosage de la TSH, les principaux profils dyslipoprotéinémiques observés sont essentiellement de trois ordres :

- **l'hypertriglycéridémie majeure** avec hyperchylomicronémie due à une déficience en lipoprotéine lipase, **secondaire à une carence insulinique aiguë**, le plus souvent dans le cadre d'une acido-cétose ou d'une cétose. Elle est totalement réversible avec l'institution de l'insulinothérapie ;
- **l'hypercholestérolémie – hypertriglycéridémie – hypo-HDL-cholestérolémie de l'insuffisance rénale**, en particulier du syndrome néphrotique. Le traitement fait appel à l'équilibration du diabète, à l'enrichissement de l'alimentation en acides gras poly-insaturés ω3 (consommation de poisson au moins deux fois par semaine) et en acides gras mono-insaturés (huile d'olive, huile de colza). En ce qui concerne la prescription médicamenteuse, on recourt le plus souvent aux inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (Simvastine [Zocor®, Elisor®, Vasten®, Lodalès®], Rosuvastatine [Tahor®, Crestor®], etc.). La prescription de fibrates (Lipanthyl®, Lipur®, Béfizal®, Lipanor®) doit être prudente en raison du risque accru de rhabdomyolyse. L'élimination rénale des fibrates amène à en réduire la posologie. En cas d'insuffisance rénale. Le bénéfice de l'Ezétémibe (Ezetrol®) chez les patients diabétiques reste à évaluer ;
- **l'hypertriglycéridémie – hypo-HDL-cholestérolémie, secondaire au syndrome d'insulinorésistance** du diabétique non insulinodépendant. Cette dyslipidémie est aggravée par le déséquilibre du diabète, entraînant un véritable cercle vicieux puisqu'à son tour l'hypertriglycéridémie aggrave l'insulinorésistance.

Le traitement fait appel à la réduction pondérale, à la diminution de la consommation de boissons alcoolisées, à l'équilibration glycémique et à la prescription

de fibrates, volontiers en association avec des biguanides ou avec des agonistes PPAR γ (glitazones) qui potentialisent leur action. Cependant, si le LDL-cholestérol est supérieur à 1,30 g/L, on préfère prescrire des statines. L'association statine-fibrate, parfois très efficace, comporte un risque accru de rhabdomyolyse (le gemfibrozil – Lipur – est ici formellement contre-indiqué), non observé dans l'étude FIELD. Quant à l'acide nicotinique (Niaspan®), qui augmente le HDL cholestérol, son bénéfice en terme de morbi-mortalité cardiovasculaire reste à établir, notamment chez le diabétique où il aggraverait l'insulinorésistance. D'autres hypolipémiants, en particulier les inhibiteurs de la CETP, agissent également sur le HDL cholestérol ;

- **le traitement de l'hypertension artérielle**. L'hypertension artérielle est environ deux fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non-diabétique ;
  - **chez le diabétique insulinodépendant,** elle est essentiellement secondaire à la glomérulopathie diabétique. En réalité, la pression artérielle s'élève progressivement vers les valeurs hautes de la normale, parallèlement à l'apparition de la microalbuminurie. Un traitement est indispensable dès ce stade de microalbuminurie pour ralentir l'évolution de la néphropathie vers la glomérulopathie patente (on a ainsi parlé de « micro-hypertension artérielle »). L'objectif est alors une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg.

Les IEC et les ARA 2, qui diminuent la pression hydrostatique transcapillaire, ont un rôle spécifique de protection néphronique et sont donc devenus des antihypertenseurs de première intention dans cette indication. Cependant, le seul avantage des ARA 2 sur les IEC est l'absence de toux et de réaction allergique. Compte tenu de leur coût plus élevé, il n'y a donc pas lieu de les prescrire en première intention, mais seulement en cas d'intolérance aux IEC.

En cas d'action insuffisante, on associe un diurétique thiazidique fortement potentialisateur. À l'inverse, un régime trop riche en sel (confirmé par la natriurèse des 24 heures) est une cause d'inefficacité des IEC. L'évolution du taux d'albuminurie sous IEC a une valeur pronostique quant à l'évolution vers la néphropathie patente.

En cas de toux secondaire à la prise d'IEC, on prescrira un inhibiteur des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (famille des sartans), dont le bénéfice semble comparable à celui des IEC.

Causes d'hyperkaliémie chez le diabétique

- Hyperglycémie
- Hypo-insulinémie
- Hypo-adrénalinémie

} neuropathie végétative

- Hyporéninisme, hypo-aldostéronisme
- Régime sans sel
- Médicaments : AINS, ß-bloquants, diurétiques du tubule distal, héparine, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, digitaliques.
- On retrouve en général deux à trois causes associées.

Au stade de néphropathie patente avec chute de la clairance glomérulaire et hypertension artérielle parfois sévère, on est souvent contraint d'associer trois, voire quatre antihypertenseurs comprenant toujours un diurétique de l'anse (Lasilix®) à posologies augmentées et si possible un IEC à posologies réduites. L'objectif est alors une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg. Le traitement peut être gêné par la survenue d'une **hypotension orthostatique** nécessitant une répartition des prises dans le nycthémère et si besoin une diminution des diurétiques lorsque le malade se plaint de symptômes orthostatiques. L'objectif est alors une pression artérielle en position assise inférieure à 130/80 mmHg sans malaise orthostatique ;

Correction de l'hypotension orthostatique

De nombreuses mesures sont souvent préconisées, dont la pratique clinique semble assez aléatoire, telles que le port de bas de contention élastique, la surélévation de la tête du lit de 15 cm.

Les mesures essentielles semblent être :

- corriger une hypovolémie ;
- conseiller un lever prudent en deux temps en particulier lors d'un lever nocturne ;
- fragmenter l'alimentation en cas d'hypotension post-prandiale ou conseiller un allongement dans les phases de digestion ;
- éviter les antihypertenseurs les plus pourvoyeurs : diurétiques, antihypertenseurs centraux, vasodilateurs type prazosine (Minipress®, Alpress®), dihydropyridines (nifédipine, Adalate® ; nicardipine, Loxen®…) ;
- diminuer la posologie des antihypertenseurs, répartir leur prise dans le nycthémère.

- **chez le diabétique non insulinodépendant,** l'hypertension artérielle est au contraire dans l'immense majorité des cas une hypertension artérielle essentielle qui précède même le diabète une fois sur deux. Habituellement, elle complique un syndrome d'insulinorésistance métabolique avec obésité androïde. La prise de la pression artérielle doit être adaptée à l'obésité avec un brassard spécial dont la poche gonflable a une longueur égale à 80 % et une largeur égale à 40 % de la circonférence brachiale.

Prise de la pression artérielle chez l'obèse

Lorsque le **brassard** utilisé pour mesurer la pression artérielle du sujet obèse n'est pas de taille suffisante, la mesure de la pression artérielle est erronée, le plus souvent surestimée. Les dimensions optimales de la poche gonflable sont classiquement : une largeur égale à 40 % de la circonférence brachiale et une longueur égale à 80 %.

L'automesure tensionnelle

- Plusieurs études ont confirmé la fréquence de l'effet « blouse blanche » et la meilleure corrélation des événements cardiovasculaires avec les valeurs de pression artérielles obtenues par automesure.
- Lorsque le diagnostic d'HTA paraît douteux ou lorsque l'HTA paraît mal contrôlée par le traitement, il paraît justifié de proposer au patient d'acquérir un tensiomètre automatique (brassard et non bracelet).
- Nous utilisons les marques Omron® et Microlife®.

L'association HTA-diabète est particulièrement délétère pour les tissus cibles de l'hypertension. Elle rendrait compte de la fréquence d'une cardiomyopathie infraclinique avec hypertrophie ventriculaire gauche, d'accidents cérébraux ischémiques lacunaires et d'une glomérulopathie vasculaire non spécifique, susceptible d'évoluer vers l' insuffisance rénale terminale.

Plusieurs études, en particulier les études Hot et Syst-Eur ont montré que le traitement de l'hypertension artérielle est deux fois « plus payant » chez le diabétique que chez le non-diabétique, avec par exemple dans l'étude HOT une réduction des événements cardiovasculaires majeurs de 24,4 ‰ patient-ans lorsque la pression artérielle diastolique est inférieure à 90 mmHg, à 11,9 ‰ patient-ans lorsque la pression artérielle diastolique est inférieure à 80 mmHg chez le diabétique, alors que les événements restent très stables, autour de 9 ‰ patient-ans, chez les non-diabétiques. Il en va de même pour la mortalité cardiovasculaire, qui passe de 11,1 à 3,7 ‰ patients/an chez les diabétiques, contre une stabilité autour de 3,7 chez les non-diabétiques. De même, dans l'étude Syst-Eur, pour un gain de pression artérielle de 8,6/3,9 mmHg (PAs/PAd) vs 10,3/4,5 mmHg chez le non-diabétique, le gain de mortalité cardiovasculaire est de 70 % chez les diabétiques contre 16 % chez les non-diabétiques, et le gain d'événements cardiovasculaires majeurs est de 62 % chez les diabétiques contre 25 % chez les non-diabétiques.

Cependant, cinq questions restent posées :

Quel seuil d'intervention thérapeutique choisir ?

Après de nombreuses variations, l'accord s'est fait pour retenir chez les diabétiques la même valeur de pression artérielle pour le seuil d'intervention et pour l'objectif : 130/80 mm Hg.

Quel objectif ?

L'ensemble des recommandations s'orientent vers un objectif de pression artérielle inférieure à 130/80 mm Hg. Si une pression artérielle diastolique inférieure à 80 mm Hg est souvent facile à obtenir, l'obtention d'une pression artérielle systolique inférieure à 130 mm Hg est par contre beaucoup plus difficile, nécessitant des associations médicamenteuses comportant pratiquement toujours un diurétique.

Tous les antihypertenseurs sont-ils aussi efficaces ?

Trois études, ABCD, Facet, Midas avaient mis en accusation les inhibiteurs calciques dihydropyridines ; cependant dans aucune de ces études l'objectif

principal n'était la morbi-mortalité cardiovasculaire, et l'étude Hot avec la félodipine, l'étude Syst-Eur avec la nitrendipine l'étude Value avec l'amlopidine ont montré un bénéfice important des inhibiteurs calciques dihydropyridines de longue durée d'action.

Les IEC ou les ARA 2 ont-ils un bénéfice spécifique ?

Oui pour le traitement de la néphropathie diabétique, oui sur les infarctus du myocarde mortels dans l'étude CAPP mais non dans l'étude UKPDS ayant comparé IEC et β-bloquants ; dans l'étude Hope, 10 mg de ramipril ont entraîné une diminution de 30 % des événements cardiovasculaires, de 35 % de la mortalité cardiovasculaire, de 24 % de la néphropathie patente, malgré une baisse très réduite des chiffres de pression artérielle (– 2,4 mmHg pour la systolique, –1 mmHg pour la diastolique). Enfin, dans l'étude Life réalisée chez les diabétiques ayant une hypertrophie ventriculaire, le Losartan (*Cozaar*) a montré une supériorité très significative par rapport à l'aténolol (*Tenormine*) en terme de morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Une méta-analyse a permis de réhabiliter les diurétiques thiazidiques à faible dose, de même que les β-bloquants qui gardent une place prioritaire en cas d'insuffisance coronarienne.

L'étude Allhat a confirmé la place essentielle des diurétiques thiazidiques dans le traitement de l'hypertension artérielle, place incontournable chez le sujet de race noire. Elle a également montré une majoration du risque d'insuffisance cardiaque par les α bloquants. Enfin, l'étude Value a montré l'intérêt d'augmenter si nécessaire la posologie des diurétiques thiazidiques de 12,5 à 25 mg par jour.

Le plus souvent il faut recourir à des associations thérapeutiques : 30 % des patients dans l'étude UKPDS avaient au moins trois antihypertenseurs, 70 % des patients dans l'étude Hot avaient une bithérapie. Il est conseillé d'associer les médicaments antihypertenseurs de deux groupes distincts : le **groupe 1** comprend les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les ß-bloquants, le **groupe 2** comprend les diurétiques et les inhibiteurs calciques. En cas de trithérapie, il faut toujours que le traitement comprenne un médicament diurétique, selon la recommandation du Professeur X. Girerd : 1 de 1 et 2 de 2. Enfin, soulignons que plusieurs études (Hope, Capp, Allhat, Life, Value) ont montré une diminution significative d'environ 25 % du risque de survenue d'un diabète sous IEC ou sous sartan comparativement aux diurétiques thiazidiques, aux bêta bloquants, et même aux dihydropyridines. Cependant, lors de l'étude DREAM, chez les patients intolérants aux hydrates de carbone non hypertendus, le Ramipril à la dose de 15 mg par jour, n'a pas permis de prévenir significativement le diabète, même s'il a amélioré la tolérance glucidique.

En conclusion on peut retenir les propositions suivantes :

- **en cas de néphropathie,** choisir d'abord un IEC (ou un ARA 2, en cas d'intolérance aux IEC), si besoin associé à un diurétique de l'anse, et en troisième intention un inhibiteur calcique ;
- **en cas d'insuffisance coronaire,** commencer par un ß-bloquant, si nécessaire associé à un diurétique ou à un inhibiteur calcique ;
- **en cas d'hypertension artérielle systolique du sujet âgé**, proposer d'abord un inhibiteur calcique ou un diurétique à faible dose ;
- **dans les autres situations,** les IEC semblent être le traitement antihypertenseur de première ligne (en cas de toux, on remplacera l'IEC par un ARA 2) ; en

deuxième ligne on peut retenir les diurétiques, les inhibiteurs calciques, et en troisième ligne l'association de ces médicaments. Le problème principal du traitement de l'hypertension artérielle chez les diabétiques reste celui de l'observance.

Effets secondaires des antihypertenseurs particulièrement redoutés chez les diabétiques

- Risque d'aggravation de l' hypoglycémie : ß-bloquants non cardiosélectifs.
- Risque d' hypotension orthostatique : diurétiques, antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs (prazosine, dihydropyridines).
- Risque d'hyperkaliémie : diurétiques épargneurs de K, β-bloquants non cardiosélectifs, IEC.
- Aggravation d'une insuffisance cardiaque : vérapamil (Isoptine®), benzothiazépine (Tildiem®), prazosine (Alpress®). Les β-bloquants de troisième génération à doses très progressives sont aujourd'hui utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les β-bloquants de 1e et 2e génération restent susceptibles de décompenser une insuffisance cardiaque.
- Œdèmes des membres inférieurs (→ traumatisme du pied) : dihydropyridines (Adalate® ; Loxen® ; Amlor® ; Flodil®, Lercan®, Zanidip®, etc.).
- Insuffisance rénale aiguë : IEC (et ARA 2) en cas d'hypovolémie ou de sténose bilatérale des artères rénales.
- Impuissance : antihypertenseurs centraux, β-bloquants, diurétiques ; en réalité tous les antihypertenseurs.
- Toux : IEC.
- Constipation, pollakiurie : Isoptine®, Tildiem®.
- Aggravation d'une artérite des membres inférieurs : β-bloquants non cardiosélectifs, au moins en aigu.

■ On n'oubliera pas que les **mesures hygiéno-diététiques** ont une efficacité antihypertensive démontrée : réduction de la surcharge pondérale, modification qualitative des apports alimentaires avec diminution des apports sodés, diminution des glucides à index glycémique élevé, augmentation des graisses insaturées et des graisses mono-insaturées, diminution des boissons alcoolisées, augmentation des apports de poisson et de fibres, augmentation de l'activité physique d'endurance 30 minutes par jour, ou 60 minutes trois à quatre fois par semaine.

Traitement de l'hypertension artérielle de l'obèse diabétique ou intolérant au glucose

Mesures hygiéno-diététiques

↓ calories, ↓ apports sodés, ↓ glucides à index glycémique élevé, ↑ glucides à index glycémique bas, ↓ graisses saturées/graisses insaturées, ↑ fibres, ↓ protides (origine animale), ↓ alcool, ↑ poissons.

Activité physique
30 minutes par jour
Antihypertenseurs métaboliquement neutres, voire bénéfiques
IEC, inhibiteurs calciques

Pour en savoir plus

Andersson DKG, Svärdsudd K. Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. Diabetes Care 1995 ; 18 : 1534-44.
Bauduceau B., Insuffisance coronaire – le point de vue du diabétologue, chap. 30, p. 674-81. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.
Bouhanick B., Hypertension artérielle et diabète, chap. 26, p. 625-35. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.
Chastang N. Tabac et diabète, chap. 27, p. 636-45. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.
Clinical Endocrinology and Metabolism. Insulin resistance and disease. E. Ferrannini (ed) 1993 ; 7 (4).
Erkelens DW. Diabetes dyslipidaemia : plasma lipids and lipoprotein composition in diabetes mellitus. In : The Diabetes Annual/7. Marshall SM, Gome PD, Alberti KGMM, Krall LP (eds). Elsevier, Amsterdam 1993 ; 166.
Fressonnet R., Levy B.I., Physiopathologie de la macroangiopathie du diabétique, chap. 28, p. 646-58. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.
Grimaldi A, Heurtier A. Épidémiologie des complications vasculaires du diabète. Diabete Metab 1999 ; 25 [Suppl. 3] : 12-20.
Henry P., Insuffisance coronaire – le point de vue du cardiologue, chap. 30, p. 668-74. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.
Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995 ; 18 : 25868.
Parving HH. Hypertension and diabetes. In : The diabetes Annual/7. Marshall SM, Gome PD, Alberti KGMM, Krall LP (eds). Elsevier, Amsterdam 1993 ; 127.
Vascular risk in diabetic patients. Diabete Metab. 1999 ; 25 [Suppl. 3].
Verger B. Dyslipoprotéinémie et diabète, chap. 25, p. 615-24. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

23 Le pied diabétique ou comment prévenir les amputations

- 5 à 10 % des diabétiques seront un jour victimes d'une amputation. On comptabilise environ 10 000 amputations par an dues au diabète.
- 50 % de ces amputations pourraient être évitées.
- Il est donc indispensable de rechercher les diabétiques à risque podologique, c'est-à-dire les diabétiques ayant perdu la sensibilité à la douleur au niveau des pieds ou les diabétiques ayant une artérite des membres inférieurs.
  Les diabétiques à risque doivent recevoir une éducation podologique spécialisée.

Plus de 50 % des amputations de cuisse ou de jambe sont réalisées chez des diabétiques. Cinq à dix pour-cent des diabétiques seront un jour victimes d'amputation d'orteil, de pied ou de jambe. L'incidence annuelle des amputations chez les diabétiques est de 85 000 aux États-Unis contre 10 000 en France. Les troubles trophiques des pieds diabétiques sont responsables de 25 % des journées d'hospitalisation diabétologiques.

Il s'agit donc **d'un problème majeur de santé publique**, tant par son prix humain que par son coût social. Une amputation de jambe revient au salaire de deux infirmières plein temps pendant un an. Pourtant, plusieurs études ont démontré qu'il était possible dès à présent de réduire de 50 % les amputations des membres inférieurs des diabétiques et de diminuer de moitié la durée d'hospitalisation pour pied diabétique. Dès lors, se pose une question préalable : comment expliquer la sous-estimation de ce problème par les acteurs de santé ? Une évolution récente positive s'est faite jour au niveau des décideurs et des financeurs.

Les causes d'un échec

Il y a à ce désintérêt relatif au moins cinq raisons :

- La première et peut-être la plus importante est **l'absence de douleur** qui accompagne ces troubles. Le malade ne se plaint de rien. Faute de douleurs, il sous-estime l'importance de la prévention et la gravité évolutive des lésions : pas de douleur = pas de danger. Le médecin se sent désarmé face à la négligence du patient qui continue à marcher sur sa plaie et à mettre les chaussures qui l'ont déjà blessé !

■ **Les médecins ne sont pas formés** par la faculté aux **soins podologiques et à l'enseignement des malades s'y référant**. Bien souvent, le médecin cède lui-même à la résignation, voire au fatalisme et n'examine pas systématiquement les pieds de ses patients diabétiques. Ce n'est d'ailleurs pas évident dans une consultation surchargée où le malade, obèse, arthrosique, a du mal à enlever ses chaussures et ses chaussettes, et est parfois gêné de révéler au médecin une hygiène douteuse…

■ De plus, le médecin praticien n'est pas « interpellé » quotidiennement par les amputations des diabétiques comme l'est le spécialiste. En effet, dire que 10 % des diabétiques seront un jour amputés d'orteil, de pied ou de jambe, signifie que 2 ou, au maximum, 4 des 40 diabétiques suivis par un médecin généraliste subiront un jour une telle amputation. Un jour, cela veut dire dans 10 ou 20 ans… **Le drame humain est donc statistiquement trop rare et surtout trop tardif** pour culpabiliser les soignants, d'autant que la négligence du patient suffira rétrospectivement à tout expliquer.

■ **Environ 70 % des amputations ont lieu après 65 ans**, âge qui suscite peu l'émotion publique, d'autant que dans les cinq ans qui suivront l'amputation, un tiers à la moitié des diabétiques seront décédés, essentiellement d'infarctus du myocarde.

■ Il y a à notre sens une cinquième raison, purement psychologique, peu avouable mais bien réelle. Dans la hiérarchie des soignants comme dans celle des soignés, **le pied n'est pas un organe noble**. En tout cas, sans comparaison possible avec la main ou le cœur !

Le diabétique à risque doit se départir de cette indifférence et les soignants devraient revoir leur hiérarchie anatomique pour **se préoccuper non seulement des organes, mais aussi du « porteur d'organes » !**
Heureusement, dans le cadre d'un plan gouvernemental pour l'amélioration de la prise en charge du diabète, la Sécurité sociale a décidé de rembourser de façon forfaitaire les soins de pédicurie pour les patients diabétiques à risque podologique de grade 2 (4 consultations et soins de pédicurie podologique spécialisées par an) et de grade 3 (6 consultations et soins de pédicurie podologique spécialisées par an). Le grade 2 correspond au patient ayant une neuropathie associée à d'autres facteurs de risque tels qu'une artérite ou des troubles statiques. Le grade 3 correspond à des patients ayant une neuropathie et un antécédent de plaie chronique du pied.

Quels sont les diabétiques à risque podologique ?

Le risque podologique, c'est-à-dire le risque d'amputation, est dû à l'artérite et à la neuropathie diabétiques. Les troubles trophiques compliquent en effet une fois sur six une artérite isolée, deux fois sur six une neuropathie isolée, et trois fois sur six un pied mixte artériel et neuropathique.

Le mécanisme lésionnel est évident en ce qui concerne **l'artérite** des membres inférieurs, puisqu'il faut environ 20 fois plus d'oxygène pour obtenir la

cicatrisation d'une plaie cutanée que pour assurer le maintien d'un revêtement cutané. **Toute plaie minime**, due au banal frottement d'une chaussure ou à la blessure d'un ongle incarné ou mal taillé, **risque donc de ne pas cicatriser**. La surinfection de la plaie peut être responsable d'une décompensation brutale avec **constitution en quelques heures d'une gangrène d'un orteil**.

La gangrène des extrémités est 40 fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non-diabétique.

La neuropathie intervient par quatre mécanismes

D'abord et avant tout, elle intervient en **supprimant la perception douloureuse,** elle supprime le symptôme d'alerte assurant la protection normale des pieds contre ses nombreux « ennemis » (chaussure, durillon, callosité, cor, fissure talonnière, ongle, clou, gravier, ciseaux, lame de rasoir…).

Les troubles moteurs et les troubles de la sensibilité profonde sont à l'origine de déformations et de troubles statiques (pieds creux et orteils en marteau) responsables **d'appuis anormaux,** sources de durillons et de **callosités.**

Les sept points d'appui plantaire physiologiques

- Les cinq têtes des métatarsiens.
- La styloïde du cinquième métatarsien au bord externe du pied.
- Le talon.

C'est au niveau de ces points d'appui que se développent les durillons qui feront le lit des maux perforants plantaires (fig. 23.1).

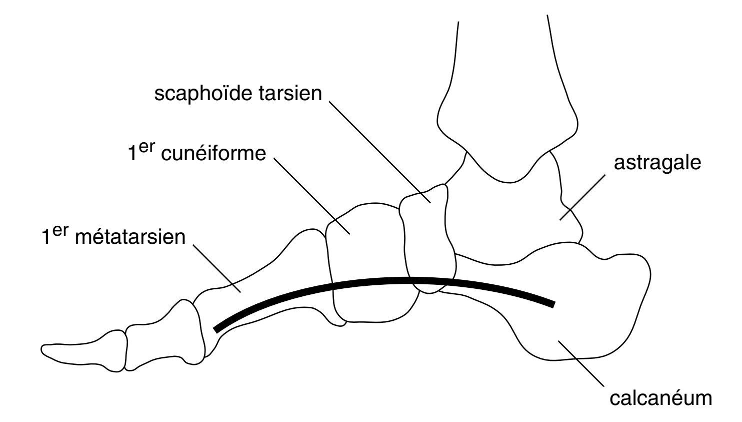


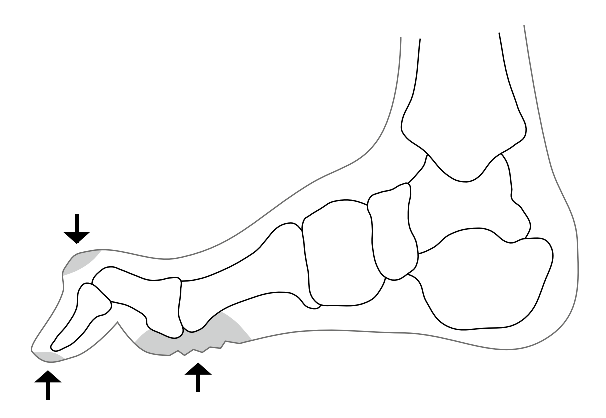
Figure 23.1
Schéma de l'appui normal du pied.

Ces durillons finissent par former l'équivalent d'une pierre, dure, blessant le tissu sous-cutané, provoquant la formation d'une petite poche hydrique. Le liquide sous tension lors de l'appui dissèque les tissus, formant une véritable chambre de décollement. L'hyperkératose sèche se fendille, ouvrant la voie à la surinfection avec constitution d'un véritable abcès sous-cutané qui peut fuser vers l'os ou les parties molles ou s'ouvrir à la peau, formant le classique mal perforant entouré de sa couronne d'hyperkératose. Le mal perforant n'est donc ni plus ni moins qu'un « durillon qui a mal tourné ». Il siège électivement au niveau des points d'appui, en particulier sous les têtes des métatarsiens.

La neuropathie végétative est responsable d'une **sécheresse cutanée anormale** et d'une hyperkératose favorisant le développement des durillons et callosités. Les fissures de la kératose talonnière peuvent être à l'origine de surinfection susceptible d'entraîner une nécrose talonnière brutale en cas d'ischémie associée ;

Enfin, la neuropathie végétative peut être à l'origine de **shunts artério-veineux** avec perte du réflexe veino-artériel physiologique, à l'origine d'œdèmes neurotrophiques associés à une maldistribution sanguine fragilisant les os du pied. Ainsi se constituent des **ostéonécroses** et des **fractures indolores** responsables de **l' ostéoarthropathie nerveuse.**

Cette ostéonécrose et ces fractures apparaissent au niveau des zones de contrainte maximale, en particulier au sommet de l'arche interne du pied, au niveau du premier cunéiforme et du scaphoïde. Leur **fracture-nécrose-luxation** entraîne l'effondrement de l'arche interne du pied : c'est le classique **pied de Charcot diabétique,** avec constitution d'un pied-plat élargi, source de troubles statiques à l'origine de durillons et de maux perforants (fig. 23.2).



La déformation des orteils en marteau entraîne des points d'appui et de frottement anormaux en regard de la tête du métatarsien, au niveau de la face dorsale de l'interphalangienne proximale et de la pulpe de l'orteil.

Figure 23.2
Le "tip-top-toe" syndrome.

Comment dépister les pieds à risque podologique ?

Il s'agit de dépister une artérite ou une neuropathie diabétique. Le dépistage repose d'abord et avant tout sur l'examen clinique systématique, annuel, des pieds de tout diabétique.

Le pied ischémique

Il se caractérise par des pouls distaux abolis ou faibles, une peau fine, fragile, glabre, une hyperonychie avec des ongles épais susceptibles de blesser le lit de l'ongle sous-jacent, une froideur relative du pied, parfois une amyotrophie, souvent une asymétrie lésionnelle. L'index de pression systolique (IPS) mesuré à l'aide d'un doppler permet d'affirmer le diagnostic d'artérite lorsqu'il est inférieur à 0,90.

Le pied neurologique

Il se caractérise au contraire par une chaleur relative, des pouls parfois bondissants, une peau épaisse et sèche, une hyperkératose au niveau des points d'appui (c'est-à-dire sous la tête des métatarsiens, au niveau de la styloïde du cinquième métatarsien et sous le talon).

Les réflexes

Ils sont abolis, comparativement aux réflexes des membres supérieurs.

On note une diminution de la perception vibratoire (avec un indice inférieur à 4 au diapason gradué), de valeur au-dessous de 65 ans, des troubles du sens de position segmentaire des orteils, une diminution de la perception du chaud et du froid difficile à quantifier, et un défaut de perception de la douleur également de quantification mal aisée.

La sensibilité

La perception de la douleur s'apprécie à l'aide d'une aiguille, permettant de diagnostiquer le seuil de diminution de la perception **du tact** et de la pression comportant un risque de mal perforant et justifiant donc une prise en charge spécialisée.

La perception de la douleur

Elle s'apprécie à l'aide d'une aiguille en dehors des zones d'hyperkératose, en particulier au niveau de la pulpe des orteils et de la cambrure de la plante, de façon comparative à la sensibilité au niveau de la jambe. La perception du tact et de la pression peut être quantifiée à l'aide du monofilament de nylon 507 (10 g) appliqué sous les pulpes des orteils et en regard des faces plantaires des têtes métatarsiennes. Plusieurs études prospectives ont en effet démontré la valeur prédictive pour la survenue d'un mal perforant plantaire d'un défaut de perception du monofilament. En effet, il est très utile de disposer d'un moyen simple et fiable permettant de diagnostiquer le seuil de diminution de la perception de la douleur et de la pression comportant un risque de mal perforant et justifiant donc une prise en charge spécialisée.

Un antécédent de blessure du pied non perçue par le malade doit être systématiquement recherché

Elle permet d'affirmer le risque podologique et d'en faire prendre conscience au malade.

L'exploration neuro-électrophysiologique est ici inutile mais l'écho-doppler est indispensable

L'échographie-Doppler artériel indispensable en cas d'artérite cliniquement patente, est également utile s'il existe un doute clinique. Toutefois, ses résultats sont opérateur-dépendants. L'écho-dopplériste doit décrire précisément les 3 axes de jambes. Rappelons de plus que la prise des pressions à la cheville peut être faussée chez les diabétiques en raison de l'existence d'une médiacalcose empêchant la compression de l'artère par le brassard. On considère qu'un index de pression cheville/bras inférieur à 0,90 permet d'affirmer l'existence d'une artérite des membres inférieurs et qu'un index inférieur à 0,70 est un signe de gravité. À l'inverse, un index de pression systolique supérieur à 1,30 est ininterprétable en raison d'un défaut de compliance dû à la médiacalcose.

Les diabétiques à risque podologique

Ils se recrutent préférentiellement parmi :

- **Les diabétiques âgés,** qui associent neuropathie et troubles statiques podologiques liés à l'âge. De plus, d'éventuels troubles de la vue et/ou des problèmes rhumatologiques peuvent empêcher l'autosurveillance et l'autosoin des pieds qui devront donc être assurés par une tierce personne ;

Un diabétique à risque podologique doit apprendre à protéger ses pieds. Encore faut-il que sa vue et sa souplesse articulaire lui permettent de les voir. Vérifiez-le en faisant une marque avec un crayon feutre de couleur sur le bord externe de la plante du pied, et en demandant au malade de la montrer et de la décrire.

- **Les diabétiques alcoolo-tabagiques,** associant volontiers artérite et neuropathie, avec parfois un diabète secondaire à une pancréatite chronique. Les troubles psychologiques et sociaux sont évidemment des entraves majeures à la prévention et aux soins des pieds ;
- **Les diabétiques ayant une microangiopathie sévère,** en particulier une néphropathie diabétique aggravant l'artérite et la neuropathie. Parmi ceux-ci les **greffés rénaux et greffés rein-pancréas,** ont en plus un traitement immunosuppresseur favorisant l'athérosclérose (corticoïdes) et inhibant l'angiogenèse. En outre, toute plaie du pied risque chez ces patients d'être la source d'une infection systémique sévère ;
- Chez les diabétiques à risque podologique, c'est-à-dire ayant une artérite ou une neuropathie et chez ces quatre types de patients particulièrement vulnérables, il est essentiel d'examiner les pieds et les chaussures à chaque consultation. Cet examen sera en même temps l'occasion d'une éducation du patient sur les soins préventifs.

Demandez à un diabétique à risque podologique d'examiner ses pieds devant vous. Ne lui désignez pas le durillon, la mycose interdigitale, ou l'ongle mal taillé. C'est à lui de vous les montrer !

De même, vérifiez qu'il glisse la main dans la chaussure ou qu'il la secoue avant de l'enfiler.

■ Tout diabétique à risque podologique (et si nécessaire un tiers de l'entourage) doit être adressé à une consultation spécialisée de podo-diabétologie pour recevoir une éducation spécifique pour la prévention des plaies du pied.

La question que devrait se poser le médecin généraliste est donc : « parmi mes 40 patients, quels sont les deux à quatre diabétiques à risque podologique que je dois adresser pour éducation podologique spécialisée ? »

Graduation du risque podologique*

À partir de l'étude de F. J. Rith-Najarian (Diabetes Care 1992 ; 15 : 1 386-9), le groupe international d'étude du pied diabétique a proposé **une gradation du risque podologique en distinguant quatre niveaux de risque**, étant entendu que par risque podologique, on entend le risque d'ulcération chronique ou d'amputation.

Le grade 0 se définit par l'absence d'artérite ou de neuropathie. Il peut s'associer ou non à des troubles morphostatiques indépendants du diabète (pied creux, hallux valgus, orteils en griffe…).

Le grade 1 est caractérisé par un défaut de perception de la pression du monofilament appliqué sous les têtes métatarsiennes et la pulpe du gros orteil, en l'absence d'autre facteur de gravité. Cette non-perception du monofilament comporte un risque annuel multiplié par 5 de survenue d'une ulcération.

Le grade 2 se caractérise par l'association de la non-perception du monofilament et de signes de gravité : troubles morphostatiques, existence d'une artérite (en l'absence d'ischémie critique). Le risque annuel est ici multiplié par 10.

Le grade 3 se caractérise par un antécédent d'ulcération chronique supérieure à trois mois avec un risque relatif de 25, soit un risque absolu de récidive dans l'année évalué à 30 à 40 %.

Cette classification internationale est sûrement provisoire, et comporte des lacunes. En effet, plusieurs études ont reconnu comme facteurs de gravité, l'insuffisance rénale et la diminution de l'acuité visuelle due à une rétinopathie diabétique.

Surtout, cette classification ne rend pas compte de la gravité de l'artérite des membres inférieurs. La classification de Leriche et Fontaine, basée sur la symptomatologie douloureuse est ici inadaptée. Les différentes gradations proposées en fonction des valeurs de l'index de la pression systolique cheville/bras et/ou de la $TCPO_2$, ne sont pas à ce jour suffisamment validées, encore que la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître qu'un index bras/cheville inférieur à 0,75 et/ou une $TCPO_2$ inférieure à 30 mmHg sont des indices de gravité.

Cette gradation en quatre niveaux du risque podologique est importante, car **elle permet d'adapter la prise en charge**.

*D'après l'International Working Group on the Diabetic Foot.

Le grade 0 (ni artérite ni neuropathie) nécessite uniquement un examen annuel des pieds à la recherche d'une artérite ou d'une neuropathie.
La prévention repose seulement sur le traitement des facteurs de risque (équilibre glycémique, arrêt d'une intoxication tabagique, traitement d'une hypertension artérielle ou d'une hyperlipidémie).
Des conseils hygiéno-diététiques de bon sens sont cependant nécessaires pour que le patient « prenne de bonnes habitudes ».
Surtout, le traitement spécialisé, si nécessaire chirurgical, d'éventuels troubles morphostatiques indépendants, peut être justifié d'autant plus qu'il existe un diabète susceptible de se compliquer un jour d'artérite ou de neuropathie.
Le grade 1 se définit par une perte de sensibilité au monofilament et s'accompagne donc en général d'une diminution de la sensibilité à la douleur. Les pieds doivent être examinés tous les trois à six mois.
Le malade doit bénéficier d'une éducation spécialisée (chaussures, kératose, ongles mal taillés, eau brûlante, coricides…) pour apprendre à protéger ses pieds de ses ennemis quotidiens. Le malade doit notamment apprendre à passer systématiquement sa main dans la chaussure ou secouer la chaussure avant de l'enfiler afin de s'assurer qu'un objet potentiellement blessant ne s'y est pas glissé.
Le grade 2 comprend en outre des facteurs de gravité tels que les troubles morphostatiques ou une artérite.
Le patient doit alors bénéficier d'un examen des pieds à chaque consultation (un à trois mois), d'une prise en charge spécialisée pédicurique et podologique ; il apprendra à graisser ses pieds quotidiennement. En plus des auto-soins, il devrait bénéficier de consultations de pédicurie-podologie et, si nécessaire, de la confection d'orthèses plantaires et/ou de chaussures orthopédiques en cas de pied « inchaussable ».
Le grade 3, avec antécédent d'ulcère chronique, comporte un très haut risque de récidive. En effet, l'existence d'un mal perforant est à l'origine d'une altération séquellaire du capiton plantaire sous la tête du métatarsien avec diminution d'épaisseur et fibrose. Cette altération, associée au trouble statique à l'origine de l'hyperkératose, entraîne une augmentation de la pression à la marche menaçant de récidive. Lorsqu'il existe une rétraction des orteils en marteau, les capitons peuvent être subluxés en avant si bien qu'à la marche la peau est écrasée entre le sol et la tête des métatarsiens. En cas de survenue d'une ostéite traitée par résection osseuse de la tête métatarsienne, les pressions plantaires verticales se reportent sur les autres têtes métatarsiennes, risquant d'entraîner des maux perforants sous les têtes adjacentes. Ces malades doivent donc bénéficier d'une prise en charge hautement spécialisée dans des centres de référence avec confection de semelles et si nécessaire de chaussures sur mesure. Ils doivent avoir un suivi pédicurique et recevoir une formation pratique spécialisée pour la prévention secondaire.
Deux études prospectives ont démontré l'efficacité de cette prise en charge graduée adaptée à l'évaluation du risque.

Rappelons que la Sécurité sociale a décidé de prendre en charge sur la base d'un tarif forfaitaire : 4 consultations par an de pédicurie – podologie spécialisée pour les patients diabétiques de grade 2, et 6 consultations par an pour les diabétiques de grade 3.

Que faire en cas de plaie du pied chez un diabétique ?

En rechercher la cause

Parfois évidente, elle est souvent masquée, et pourtant décisive à reconnaître pour la supprimer. Fréquemment le malade ignore comment il s'est blessé, ayant découvert la plaie fortuitement en enlevant sa chaussure. Cette ignorance (due à l'absence de douleur) est un argument important pour l'existence d'une neuropathie.

Faire la part de l'artérite et de la neuropathie

Les antécédents facilitent hélas souvent le diagnostic, qu'il s'agisse de maux perforants plantaires récidivants ou d'un pontage vasculaire, voire d'une amputation d'orteil.

L'examen de la plaie elle-même permet de distinguer l'ulcération ischémique du mal perforant neuropathique.

- **Les ulcérations ischémiques** sont souvent provoquées par le frottement au pourtour du pied dans la chaussure, ne serait-ce que par une couture interne saillante, ou par un ongle incarné ou mal taillé… La plaie siège donc au pourtour du pied. La peau est fine, fragile, elle peut être arrachée par la simple ablation d'un sparadrap collé (à tort) à même la peau.
- **Le mal perforant**, au contraire, siège au niveau des points d'appui plantaires sous les têtes des métatarsiens, mais parfois aussi au niveau de la pulpe d'un orteil en griffe. Les maux perforants peuvent également se développer sous la kératose des points de frottement anormaux (oignon d'un hallux valgus, cor interphalangien dorsal d'un orteil en griffe, œil-de-perdrix d'un espace interdigital) (fig. 23.3).

Le mal perforant est pratiquement **toujours initialement infecté**. Sous l'orifice externe entouré de kératose, il existe une importante chambre de décollement. Il est essentiel de l'expliquer au malade, au besoin à l'aide d'un schéma, pour qu'il comprenne que l'abrasion de la kératose mettra à nu une large perte de substance. Une fois qu'il est drainé, le mal perforant peut être colonisé par des germes sans être infecté.

Rechercher systématiquement une ostéite

Toute plaie du pied doit être doit être explorée par un stylet métallique à pointe mousse à la recherche d'un contact osseux signant l'ostéite.

Actuellement, on préconise de confirmer le diagnostic histologique et bactériologique par une biopsie osseuse réalisée en passant en peau saine pour éviter toute contamination ou pour des germes de colonisation superficielle.

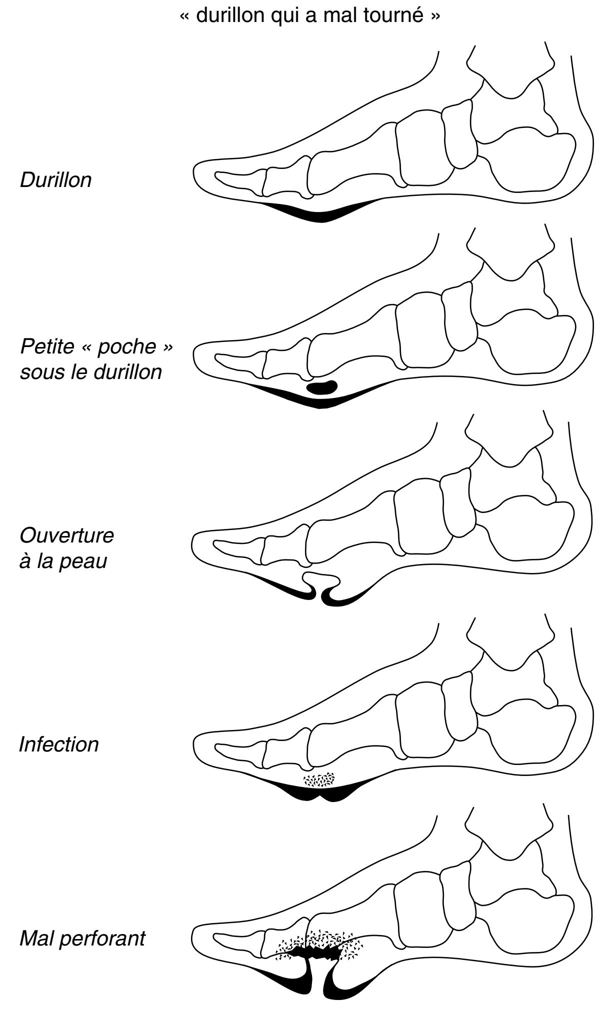


Figure 23.3
Mal perforant plantaire.

Stratégie diagnostique de l'ostéite du pied diabétique

- Exploration systématique au stylet.
- Radios centrées, au besoin répétées.
- IRM ou double scintigraphie : jamais en première intention, jamais systématique : seulement si le résultat peut changer le traitement !

Tableau 23.1
Diagnostic d'ostéite ou pourquoi faire simple si on peut faire compliqué ?

	Sensibilité	Spécificité
Radios	62 %	64 %
IRM	99 %	81 %
Scintigraphie Tc99	85 %	45 %
Scintigraphie leucocytes marqués	89 %	79 %
Double scintigraphie	100 %	95 %
Stylet métallique	66 %	85 %

(*JAMA* 1995 ; 273 : 712)

Devant le retard de cicatrisation d'un mal perforant plantaire, il faut rechercher :

- la persistance de l'appui (défaut de compliance du malade) ;
- une ostéite (stylet, radiographie, IRM ?) ;
- une artérite associée (Doppler, $TCPO_2$, artériographie).

Toute plaie du pied chez un diabétique nécessite-t-elle obligatoirement une hospitalisation en urgence ?

Le malade peut rester à domicile sous surveillance de son médecin s'il s'agit d'une banale blessure survenant chez un diabétique n'ayant aucune complication du diabète (ni artérite ni neuropathie), connaissant la cause de cette blessure et ayant un diabète correctement équilibré et bien surveillé. Il suffit alors de bien nettoyer la plaie à l'eau et au savon de Marseille, et de faire un simple pansement favorisant la cicatrisation en milieu humide (compresses Adaptic® ou Gelonet®). Le médecin surveillera alors régulièrement cette blessure ; en l'absence de surinfection et si le diabète est correctement équilibré, il n'y a pas lieu de prescrire d'antibiotiques. Par contre, la **vaccination antitétanique** doit être à jour.

À l'opposé, la survenue de la moindre blessure cutanée chez un diabétique ayant une artérite et/ou une neuropathie, ou même seulement suspect d'artérite ou de neuropathie, doit être considérée comme une urgence. Mais c'est une **urgence médicale et non une urgence chirurgicale**. Il faut absolument éviter la « chirurgie transversale » d'urgence (véritable chirurgie de guerre !), conséquence de diagnostics à l'emporte-pièce du type « pied diabétique pourri ».

Les seules urgences chirurgicales sont : la gangrène gazeuse, exceptionnelle, **et la cellulite extensive avec septicémie** menaçant la vie du malade. Cette chirurgie doit d'ailleurs se réaliser dans le cadre d'une réanimation médicale avec réhydratation, équilibration du diabète par insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique ou par injections horaires d'insuline rapide.

En urgence, l'interne de garde doit

Demander des prélèvements bactériologiques profonds

Il doit le faire en veillant à ne pas adresser au laboratoire un prélèvement superficiel. Ces prélèvements sont réalisés après désinfection à la Bétadine® des bords cutanés de la plaie. Il faut veiller à adresser au laboratoire les prélèvements issus d'un prélèvement ou d'une biopsie profonde et non un simple écouvillon. Si nécessaire, les prélèvements seront renouvelés le lendemain matin ou même simplement réalisés le lendemain matin si le laboratoire ne peut pas les « techniquer » rapidement.

Interdire totalement l'appui

L'arrêt de l'appui doit être immédiat et total. C'est la mesure la plus importante. Le malade qui ne souffre pas, comprend mal cette décision d'interdiction absolue (même pour aller aux toilettes). Il est donc essentiel de lui en expliquer l'importance. Dans les jours suivants, les modalités de cette suppression impérative de l'appui seront précisées (utilisation d'une chaussure Barouk® sans avant-pied, ou au contraire d'une chaussure Sanital® sans talon, utilisation de cannes anglaises, ou encore d'une chaise roulante).

En cas de plaie secondaire à un frottement

Il faut découper la chaussure ou le chausson afin de supprimer tout frottement, même minime.

En cas d'ischémie

Il faut installer un matelas anti-escarres et protéger les talons. Cette protection des talons est au mieux réalisée par des blocs de mousse en forme de prismes, permettant de soulever en pente douce la jambe, le talon restant dans le vide sans appui.

Prescrire un traitement anticoagulant

Il se prescrit par héparinothérapie à doses hypocoagulantes en cas d'ischémie, à doses isocoagulantes en cas de neuropathie.

Prescrire un traitement antibiotique

Il faut prescrire le traitement antibiotique probabiliste avant les résultats du prélèvement bactériologique si et seulement s'il existe des signes locaux infectieux extensifs ou des signes généraux.

Une simple colonisation ne justifie pas d'antibiotiques et doit être au contraire respectée.

L'antibiothérapie doit être à spectre large, couvrant staphylocoques, streptocoques, germes à Gram négatif, et en cas d'ischémie, anaérobies. L'association préconisée peut être Augmentin® ou Bactrim® + Flagyl® ou Tazocilline® si le malade a été hospitalisé à plusieurs reprises pour « pied diabétique ». En cas de signes généraux, on associe un aminoside par voie parentérale pendant quelques

jours. Bien sûr, un rappel de la vaccination antitétanique ou une injection de globulines antitétaniques et une revaccination doivent être systématiques.

Secondairement

On réalise une détersion variable selon la nature des lésions, extensive en cas de neuropathie isolée, très limitée et peu agressive en cas d'ischémie afin de permettre la limitation spontanée d'une nécrose sèche.

On demande des clichés osseux à la recherche d'une ostéite, un écho-Doppler et une mesure de la pression transcutanée en oxygène pour apprécier la vascularisation.

On adapte l'antibiothérapie en fonction de l'évolution locale et des résultats de l'antibiogramme, en choisissant, chaque fois que possible, les antibiotiques à spectre plus étroit type oxacilline (Bristopen®) pour éviter une sélection de germes résistants.

S'il existe une artérite, une artériographie sera demandée en vue d'un geste de revascularisation chirurgicale ou d'une angioplastie.

Chez le diabétique, il faut conserver la veine saphène et utiliser, lorsqu'il existe une insuffisance saphénienne, toutes les techniques de cure de cette insuffisance veineuse superficielle permettant de conserver le tronc veineux. Ceci a été dit chez le coronarien, mais est encore plus vrai pour le diabétique artéritique.

L'artérite diabétique se caractérise par sa topographie distale, en dessous du genou, avec obstruction d'un ou plusieurs axes jambiers (artères tibiale antérieure, tibiale postérieure, péronière). Mais l'artère pédieuse est souvent perméable. Cette particularité anatomique explique à la fois que la perception d'un pouls pédieux (affaibli) ne suffise pas à éliminer une artérite et que malgré la topographie distale de l'artérite diabétique, un pontage reste le plus souvent possible.

Résultats à moyen terme des pontages artériels chez les diabétiques

Trois ans après pontage artériel des membres inférieurs, 87 % des pontages réalisés chez les diabétiques sont perméables. On a ainsi pu éviter l'amputation dans 92 % des cas. Ceci dit, l'angioplastie, au besoin multiple, étagée jusqu'en distalité, tend à remplacer le plus souvent les pontages chirurgicaux. C'est donc elle qui est en général indiquée de première intention.

En l'absence d'ischémie et s'il existe une ostéite, un geste d'orthopédie podologique conservatrice (type résection d'une tête de métatarsien ou résection limitée d'une phalange), sans amputation, pourra être réalisé pour raccourcir le délai de cicatrisation. L'antibiothérapie sera poursuivie 6 semaines après le geste chirurgical. Néanmoins, il n'y a pas à ce jour d'étude randomisée ayant montré le bénéfice du traitement médico-chirurgical sur le seul traitement médical

prolongé 3 à 6 mois en prenant comme critère de jugement non seulement la durée nécessaire pour obtenir la cicatrisation, mais aussi le taux de récidive du mal perforant au même endroit ou dans une zone d'appui voisine.

Finalement les progrès tiennent à la coordination des différents intervenants

Ces différents intervenants médecin généraliste, angiologue, diabétologue, médecin podologue, pédicure-podologue, infirmière, kinésithérapeute, chirurgien vasculaire, chirurgien orthopédiste, chirurgien plastique, bactériologiste, psychologue et assistante sociale, sont au mieux regroupés dans un centre de cicatrisation podologique.

Le chirurgien orthopédiste ne doit intervenir qu'après bilan vasculaire et, si nécessaire, avis de l'angiologue et/ou du chirurgien vasculaire. La priorité est en effet toujours à la revascularisation artérielle quand elle est nécessaire et possible.

Qu'enseigner aux diabétiques sur le risque podologique ?

Cet enseignement doit être diversifié selon qu'il existe ou non un risque podologique. De même, la fréquence de l'examen des pieds ne doit pas être uniforme. Une fois par an suffit chez un diabétique qui n'a ni neuropathie ni artérite, à chaque consultation avec un examen non seulement des pieds mais aussi des chaussures pour tout diabétique ayant un risque podologique reconnu.

Ce que tout diabétique doit savoir sur le risque podologique

Comment savoir si l'on a un risque podologique ?

Ce n'est pas le diabète lui-même, mais les complications du diabète qui fragilisent les pieds.

Quelles sont ces complications ?

D'une part l'artérite, c'est-à-dire l'obstruction des artères qui apportent le sang et l'oxygène aux pieds ; d'autre part la neuropathie, c'est-à-dire l'atteinte des nerfs des pieds et des jambes. Lorsque les nerfs sont lésés par le diabète, on perd la perception de la sensibilité au niveau des pieds. On perçoit mal ou on ne perçoit plus la chaleur, le froid et surtout la douleur. Donc on risque de se blesser ou de se brûler sans s'en rendre compte.

Ainsi, il est arrivé qu'un diabétique ayant une neuropathie se brûle les jambes avec de l'eau bouillante, ou se blesse avec une aiguille de couturière tombée dans son chausson sans s'en apercevoir immédiatement…

Tout diabétique doit donc savoir s'il a des pieds fragiles, à protéger ou non.

Demandez à votre médecin s'il existe ou non une artérite

L'artérite entraîne parfois une douleur du mollet à la marche. On ressent une sensation de striction, « ça serre » au bout de quelques centaines de mètres, plus

rapidement en montée ou lors d'une marche rapide. La douleur oblige à l'arrêt, elle disparaît en quelques minutes et la marche peut reprendre.
Plus souvent, l'artérite du diabétique est indolore. Elle se traduit par une abolition ou une diminution des pouls artériels palpés au niveau du pied, la peau qui devient fine, fragile, sans poils, alors que les ongles sont souvent épais et cassants. Parfois les pieds sont plus froids que les jambes. Ces constatations prédominent souvent d'un côté.

Vérifiez vous-même la sensibilité de vos pieds

Lorsque les nerfs des jambes sont lésés par le diabète, on perd la perception ou la sensibilité au niveau des pieds. On risque donc de se blesser sans s'en rendre compte. Vous pouvez vous-même vérifier la sensibilité de vos pieds :

- Sentez-vous bien la chaleur (l'eau chaude de la douche) ?
- Percevez-vous bien la fraîcheur du sol dans la salle de bain ?
- Repérez-vous tout de suite le moindre corps étranger ou une couture saillante dans vos chaussures ?
- Lorsque vous achetez des chaussures neuves, sentez-vous tout de suite qu'une pointure est trop petite ou que l'avant de la chaussure est trop serré ?

Si vous répondez NON à une de ces questions, vous devez consulter votre médecin pour un examen neurologique plus précis.

- Vous êtes-vous déjà blessé les pieds sans l'avoir senti ? Si vous répondez OUI à cette question, vous avez un risque podologique, vous devez apprendre à protéger vos pieds.

Vous n'avez ni artérite ni neuropathie

Si vous n'avez ni artérite ni neuropathie, c'est-à-dire si les pouls sont parfaitement sentis, si votre sensibilité est strictement normale, bien que vous soyez diabétique, vous n'avez aucun risque podologique. Vous devez seulement avoir **une bonne hygiène des pieds**, comme tout le monde devrait l'avoir :

- **Laver tous les jours les pieds** et bien sécher entre les orteils pour éviter la macération. Il est conseillé d'éviter les bains de pieds prolongés.
- **Changer chaque jour de chaussettes**.
- **Choisir des chaussures confortables en cuir souple**.
- Faire chaque jour dans sa salle de bain des **petits mouvements d'assouplissement des pieds** (flexion, extension au niveau de l'avant-pied, de la cheville et des orteils pour garder aux pieds leur souplesse).
- **Appliquer chaque jour une crème hydratante** si vous avez des pieds secs avec de la corne favorisant les fissures (Biafine®, Nivéa®, Akildia®, Neutrogena®).
- Prendre la bonne habitude de **ne pas utiliser d'objets blessants** (ciseaux pointus, lame métallique tranchante, râpes métalliques, etc.).
- **Ne pas utiliser de coricide** (feuille de saule) sur les cors et les durillons.

Ces recommandations n'ont rien de spécifique aux diabétiques, elles sont bonnes pour toute votre famille et vos amis…

Comment éviter l'artérite ou la neuropathie ?

Ne fumez pas, ou cessez de fumer pour éviter l'artérite ; 75 % des artérites chez les patients diabétiques surviennent chez les fumeurs. Mais, arrêter de fumer n'est pas facile ! Si vous souhaitez arrêter de fumer et que vous rencontrez des difficultés, demandez l'aide de votre médecin.

Gardez un diabète bien équilibré (hémoglobine HA1c inférieure à 7,5 %, soit une moyenne glycémique inférieure à 1,60 g/L pour éviter la neuropathie diabétique)…
Assurez-vous auprès de votre médecin que votre **tension artérielle** et votre **bilan lipidique** sont normaux.
Moyennant quoi, vous pouvez marcher pieds nus, ramasser des coquillages sur les rochers ou danser toute la nuit ! Si vous vous blessez les pieds, vous cicatriserez facilement comme tout le monde.

En cas de blessure du pied

Laver à l'eau courante avec du savon de Marseille.
Faire un pansement avec un tulle gras et une compresse stérile. Évitez de mettre le sparadrap directement sur la peau ; fixez-le sur la compresse ou la bande qui entoure le pied.
Si vous n'avez pas repéré la cause de la blessure, ou si la plaie devient inflammatoire, rose, douloureuse, contactez en urgence votre médecin.
Matériel utile pour une plaie du pied chez un patient diabétique :

- Sérum physiologique.
- Tulle gras ou Gelonet ou Adaptic.
- Compresses stériles.
- Bande Nylex.
- Micropore.

Objets dangereux à bannir :

- Ciseaux pointus.
- Feuille de saule.
- Coupe-cor et râpe du Docteur Scholl®.
- Solution Bétadine®, à utiliser uniquement sur prescription médicale.

Vaccinations

Vous devez être à jour de votre vaccination antitétanique.

Mes pieds sont fragilisés par les complications du diabète. Comment les protéger ?

S'il existe une artérite et/ou une atteinte des nerfs des pieds, vous avez un risque podologique. **Vous devez donc apprendre à protéger vos pieds.**
En effet, si vous avez perdu la sensibilité de vos pieds, vous pouvez vous blesser sans vous en apercevoir. Au lieu d'enlever immédiatement un gravillon ou une punaise tombés dans la chaussure, ou une chaussure qui fait mal, vous les garderez toute la journée et la blessure n'en sera que plus grave. Dans la mesure où vous n'avez pas mal, vous aurez forcément tendance à sous-estimer la gravité de la lésion. N'oubliez pas la maxime diabétologique : « **pied insensible = pied en danger** »…
Si vous avez une artérite, vous risquez qu'une plaie, même petite, ne puisse cicatriser. En effet, il faut 20 fois plus d'oxygène pour cicatriser une plaie que pour maintenir le revêtement cutané intact. Une toute petite plaie de l'orteil peut, en cas d'artérite sévère, menacer la vitalité de la jambe.
Malgré tous ces risques, les problèmes graves de pieds ne sont pas systématiques !
Le point de départ est toujours une blessure qui ne survient pas spontanément et peut donc être évitée.

Comment protéger un pied diabétique fragilisé par une artérite ou une neuropathie ?

Il faut d'abord apprendre à connaître les ennemis du pied. Ils sont au nombre de six :

- D'abord, et avant tout **les chaussures**, et en particulier les chaussures **neuves** mal adaptées, souvent trop serrées ou trop pointues, ou encore les chaussures d'été largement **ouvertes** aux corps étrangers (cailloux, gravier…) qui peuvent blesser. Méfiez-vous aussi des chaussures **trop vieilles** qui sont souvent causes de blessures (clous saillants à l'intérieur, doublure déchirée, trou dans la semelle). Lorsque le pied est fragilisé, la couture trop saillante ou le simple pli d'une chaussette frottant dans la chaussure, peuvent le blesser.
- **La corne** (que les médecins appellent la kératose). Elle se forme au niveau des points d'appui ou de frottement, provoquant des durillons sous la plante du pied, ou des cors au niveau des articulations des orteils. Entre les orteils au niveau des frottements de deux articulations, un cor peut se former, qu'on appelle œil-de-perdrix. Au niveau du talon, la corne est responsable de fissures ou de crevasses qui finissent par s'infecter. Ces cors, durillons ou fissures sont très douloureux chez les personnes qui n'ont pas d'atteinte des nerfs de la sensibilité. Par contre, chez un patient diabétique qui a une neuropathie, ces lésions sont totalement indolores. Elles vont donc blesser la chair sous-jacente entraînant une petite poche sous la peau qui finit par s'infecter, formant un abcès.
- **Les ongles**. Ils peuvent être trop épais et à l'étroit dans la chaussure. Ils peuvent être mal taillés, en hallebarde, menaçant l'orteil voisin. Ils peuvent être coupés de trop près, les ciseaux dérapant et blessant la peau. Quand ils sont incarnés, ils sont particulièrement difficiles à couper.
- **La mycose interdigitale**. Il s'agit de champignons qui se développent entre les orteils lorsqu'il y a une macération. Ils provoquent une inflammation (la peau devient rose), puis des fissurations apparaissent ouvrant la porte aux microbes. C'est cette macération et la mycose qui sont à l'origine de la mauvaise odeur des pieds insuffisamment entretenus.
- **Le cinquième ennemi, c'est les « autres »**, c'est-à-dire les corps étrangers divers qui peuvent tomber dans votre chaussure ou se glisser dans une chaussure ouverte : gravier, punaise, Coton-Tige, aiguille à coudre, tube de rouge à lèvres, bras de poupée en Celluloïd, pièce de Lego… (tous ces objets ont été réellement trouvés dans des chaussures de patients diabétiques ayant une neuropathie).
- **Enfin, un pied insensible peut être brûlé** par une bouillotte, une couverture chauffante un radiateur soufflant, un feu de cheminée, l'eau brûlante d'une douche ou d'un bain de pieds, la plaque chauffante d'une « parafongothérapie » (cataplasme de boue artificielle chauffée).

Savoir combattre ces ennemis

- Savoir choisir ses chaussures
  - **Achetez toujours des chaussures fermées**, et mettez toujours des chaussettes, y compris l'été. Il est recommandé d'acheter des chaussures en fin de journée, au moment où les pieds ont leur plus grand volume. Choisissez-les à votre taille, à bout large, en cuir très souple sur le dessus, vérifiez cette souplesse avec la main. La semelle du dessous doit être rigide, sauf à la pliure des orteils. Les

semelles trop souples, qui permettent de plier en deux la chaussure, ne sont pas recommandées, car le pied moins stable aura tendance à frotter plus sur le cuir du dessus.

- **Préférez les chaussures à lacets**, car l'ouverture est réglable et le pied mieux maintenu frottera également moins sur le cuir du dessus.
- **Jetez les chaussures qui sont trop vieilles** ou qui vous ont blessé, et qui donc vous reblesseront.
- **Partez à la recherche des modèles qui sont adaptés à la morphologie de vos pieds**, préférez les modèles vendus avec plusieurs largeurs pour la même taille, modèle « pieds sensibles » et n'hésitez pas à changer de magasin si les chaussures qu'on vous propose sont inadaptées.
- **Si vous portez des semelles orthopédiques, sortez-les tous les jours de la chaussure**, faites les changer au moins une fois par an. Prenez-les pour essayer des chaussures neuves.
- **Des tennis ou des baskets à semelle épaisse** et ayant un dessus en cuir souple (type Nike Air® ou Reebok® modèle Fitness) conviennent le plus souvent.

- La corne (cors, durillons, corne talonnière)

Il faut la retirer avec des instruments non agressifs (pierre ponce ou Mani-Quick® : petite meule fonctionnant sur pile ou sur courant. Le Mani-Quick® fonctionnant sur courant est plus efficace, mais doit être utilisé avec plus de prudence). Pour que cette corne se reproduise moins vite et qu'elle ne fissure pas, il faut graisser la peau des pieds (Vaseline simple®, Nivéa®, Neutrogena®, Avibon®, Akildia®, etc.). **En revanche, il faut écarter tout objet contondant (ciseaux, lames, râpes) ou les pommades coricides qui peuvent être à l'origine de blessures graves.**

- Les ongles

Si vous ne voyez pas bien ou que vous n'arrivez pas à toucher vos orteils (en raison d'une obésité ou d'une arthrose des genoux ou des hanches), faites couper vos ongles par un pédicure ou une autre personne, averti de votre diabète.

Pour éviter qu'ils ne s'incarnent, coupez les plutôt à angle droit très légèrement arrondi. Quand ils sont incarnés, consultez un pédicure-podologue ou un médecin podologue.

Utilisez plutôt des ciseaux à bouts ronds et ne coupez pas les ongles trop courts. Le mieux est de les raccourcir ou de les désépaissir très régulièrement avec une lime en carton ou avec un Mani-Quick®.

- Les mycoses

Pour éviter les mycoses, il faut supprimer la macération en vous lavant les pieds tous les jours, et en vous essuyant soigneusement entre les orteils. Les bains de pieds sont plutôt déconseillés car ils favorisent la macération.

Changez de chaussettes tous les jours. Évitez les chaussettes provoquant une transpiration (on recommande en général les chaussettes en coton ou en laine plutôt qu'en matériau synthétique).

Enlevez vos chaussures à la maison, et mettez des chaussons confortables (chaussons fermés et non des babouches ou des mules…). Utilisez de préférence deux paires de chaussures à porter en alternance un jour sur deux.

Lorsqu'il existe une mycose, un traitement par poudre antimycosique doit être appliqué chaque jour, notamment entre les orteils après lavage et essuyage

minutieux (Pévaryl® Spray poudre ou Daktarin® poudre matin et soir, ou Amycor® poudre une fois par jour),
Évitez les crèmes ou gel (Pévaryl®, Daktarin®, Amycor®) qui favorisent la macération. Poursuivez ce traitement au moins un mois et traitez l'intérieur des chaussures avec le spray une fois par semaine.

- Les corps étrangers

Ne portez pas de chaussures découvertes facilitant l'intrusion des corps étrangers. Mettez systématiquement la main dans vos chaussures avant de les enfiler. Ce geste doit devenir automatique. Pensez au malade qui a enfilé son chausson dans lequel était tombée une aiguille à coudre. Elle fut retrouvée trois jours plus tard dans l'abcès qui s'était développé…
Méfiez-vous de certaines coutures agressives de chaussettes qui peuvent vous blesser au contact de la chaussure lors de la marche.
Ne marchez jamais pieds nus, même à la maison, encore moins à la plage ou à la mer (si vous voulez absolument vous baigner, mettez des chaussons en caoutchouc comme les adeptes de la planche à voile…).

- Évitez les brûlures

N'utilisez jamais de bouillotte, de couverture électrique ou tout autre objet chauffant, mais plutôt une couette, une couverture, des chaussettes en laine pour réchauffer vos pieds. Lorsque vous prenez un bain, testez la température avec un thermomètre ou avec la main avant d'y mettre le pied insensible.
Méfiez-vous également des autres sources de chaleur, tels que les feux de cheminée, les radiateurs, les radiateurs soufflants.
Ne marchez pas pieds nus, surtout sur le sable chaud, la pierre ou le bitume. Un de nos patients se brûla gravement les pieds en marchant sur le marbre en plein soleil de La Mecque, alors qu'il avait perdu ses chaussons de prière.

Vous devez apprendre à examiner vos pieds tous les jours

Avant de vous coucher, examinez soigneusement vos pieds, non seulement le dos du pied, mais aussi la plante du pied et les espaces inter-digitaux.
Si vous n'avez pas une souplesse articulaire suffisante pour voir la plante des pieds, utilisez un miroir placé en oblique au bas d'un mur.
Si vous n'avez pas une vue suffisante, votre entourage doit faire cet examen à votre place.
Si vous n'avez pas une vue suffisante, mais avez gardé une bonne souplesse articulaire, passez systématiquement le soir la main sur vos pieds (dos et plante) pour vérifier l'absence de lésion.

Si vous constatez une blessure, même petite

Vous devez la nettoyer à l'eau et au savon, rechercher la cause de cette lésion, mettre un pansement sans sparadrap collé sur la peau, et consulter votre médecin le plus vite possible.
Si vous avez une artérite, il est formellement interdit de coller du sparadrap sur la peau des pieds qui risquerait d'être arrachée avec lui. Le collant doit être mis sur la bande recouvrant le pansement.

Pour en savoir plus

Ha Van G., Hartemann-heurtier A., Lejeune M., Jacqueminet S., Menou P., Greau F., Koskas F., Cluzel Ph., Danan J.P., Le pied diabétique, chap. 34, p. 733–54. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.
Ha Van G et al. Encyclopédie Med Chir ; Podologie 2000 ; 27–140 – A 10.
Levin ME, O'Neal LW. The diabetic foot (5th Edition). The CV Mosby Company, Saint Louis 1988.

24 Le diabète du sujet âgé

› **La prévalence du diabète augmente avec l'âge : après 70 ans, plus de 10 % de la population est diabétique.**
› **Le risque iatrogène, en particulier hypoglycémique, est plus élevé.**
› **Pour autant, le renoncement thérapeutique est souvent abusif et dangereux. On ne doit pas tolérer des glycémies à jeun régulièrement supérieures à 2,50 g/L chez une personne âgée. L'insulinothérapie n'est donc pas assez souvent prescrite.**
› **Le diabétique âgé est souvent aussi à risque podologique en raison de l'augmentation de la prévalence de l'artérite et de la neuropathie avec l'âge ; 65 % des amputations sont faites après 65 ans !**

Après l'âge de 70 ans, 10 % de la population des pays industrialisés serait diabétique et 10 % aurait une intolérance aux hydrates de carbone. Deux tiers des diabétiques hospitalisés ont plus de 65 ans. **Coma hyperosmolaire, neuropathie cachectisante, otite maligne externe** sont des complications privilégiées de ces diabétiques et de ces intolérants aux hydrates de carbone âgés. Soixante-cinq pour-cent des amputations pour pieds diabétiques sont réalisées chez des patients de plus de 65 ans.

Les diabétiques âgés sont les principales victimes des **comas hypoglycémiques** provoqués par les sulfamides hypoglycémiants (environ 0,20 p. 1 000 années-patient). C'est dire l'importance d'une approche gériatrique de la diabétologie.

Deux règles médicales générales s'appliquent ici tout particulièrement

- **tout traitement médicamenteux n'est justifié que dans la mesure où le bénéfice escompté** (la prévention de la microangiopathie, par exemple) est supérieur au risque iatrogène encouru (l' hypoglycémie par exemple) ;
- **il est souvent plus facile de prévenir que de guérir** (par exemple : le coma hyperosmolaire pourrait pratiquement toujours être évité, et le taux des amputations pourrait être réduit d'au moins 50 %).

En effet, le diabétique âgé, est trop souvent victime à la fois **d'un excès de prescription de comprimés** (les comprimés hypoglycémiants s'inscrivant dans une longue liste de comprimés parmi lesquels plusieurs vasculotropes) **et d'une insuffisance de surveillance, d'information et de soins préventifs**.

La difficulté tient en fait à l'extrême diversité de la situation clinique : le diabète peut être récent ou ancien, compliqué ou non de micro- ou de macroangiopathie, ou des deux. Le diabétique peut être « pas trop âgé », « assez âgé »

ou « très âgé » ; ses capacités physiques et intellectuelles, de même que sa situation psychologique et sociale peuvent être très variables et rapidement évolutives. C'est le médecin de famille qui est le mieux placé pour évaluer l'ensemble de ces paramètres avant de prendre une décision thérapeutique adaptée.

Existe-t-il des particularités diagnostiques dues à l'âge ?

Contrairement à une croyance répandue, la glycémie à jeun n'augmente pratiquement pas avec l'âge. Seule la glycémie post-prandiale augmente de 0,05 à 0,10 g/L toutes les décennies après 40 ans, en raison essentiellement du développement d'une insulinorésistance. La diminution de la masse maigre, la baisse de l'activité musculaire, la modification de la répartition topographique du tissu adipeux devenant « androïde » et « viscéral », expliquent en partie cette insulinorésistance liée à l'âge. Quoi qu'il en soit, l'accord international définissant le diabète par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L à deux reprises ou une glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée orale supérieure ou égale à 2 g/L, ne tient pas compte de l'âge. Ces valeurs correspondent au **seuil à risque de rétinopathie**. Il est cependant possible que chez le sujet âgé présentant un vieillissement axonal physiologique, le **seuil glycémique à risque de neuropathie** soit plus bas, expliquant l'observation non exceptionnelle chez les personnes âgées de neuropathies diabétiques sévères alors que le trouble métabolique semble peu important et qu'il n'existe aucun signe de rétinopathie.

L'âge accentue les fluctuations du profil glycémique nycthéméral du diabétique. Ce profil se caractérise par une **tendance à l'hyperglycémie en fin de nuit** (phénomène de l'aube) avec un pic hyperglycémique suivant le petit-déjeuner. Ce pic s'explique par l'insulinorésistance provoquée par le jeûne nocturne, alors que la sensibilité à l'insuline est maximale dans l'après-midi. C'est pourquoi la glycémie post-prandiale de 14 heures, est souvent plus basse que la glycémie à jeun. L'horaire le plus fréquent des hypoglycémies est la fin d'après-midi, avant le dîner. Le dîner est, en revanche, suivi d'un nouveau pic glycémique avec baisse régulière de la glycémie dans la première moitié de la nuit.

Quels sont les objectifs glycémiques ?

On sait que la définition du diabète est le résultat d'études prospectives ayant permis de reconnaître le seuil glycémique susceptible de provoquer en 10 à 15 ans l'apparition d'une rétinopathie diabétique. En toute logique, cette définition ne peut s'appliquer aux sujets âgés que dans la mesure où leur espérance de vie, supérieure à 10 ans, pose le problème de la prévention de la microangiopathie. C'est évidemment le cas d'un « jeune vieux » de 70 ans, mais chez une personne de plus de 80 ans, il ne devient légitime de traiter par des médicaments dangereux (sulfamides hypoglycémiants ou insulinothérapie) que des hyperglycémies symptomatiques responsables de polyuro-polydipsie, d'amaigrissement ou d'asthénie, ou des hyperglycémies susceptibles de favoriser les infections, c'est-à-dire en pratique des glycémies à jeun supérieures à 1,80 g/L avec une HbA1c supérieure à 9 %.

En revanche, lorsqu'il existe déjà une rétinopathie, que le diabète soit anciennement connu ou depuis longtemps méconnu et récemment découvert, le risque d'aggravation de la rétinopathie dépend :

- de la gravité des lésions rétiniennes initiales,
- mais aussi de l'équilibre glycémique
- et de la pression artérielle.

Règles à respecter

L'âge et la durée du diabète ne modifient pas fondamentalement ces données. C'est pourquoi il est essentiel de **respecter les règles suivantes** :

- tout diabétique non insulinodépendant nouvellement découvert doit bénéficier, dès le bilan initial, d'un examen du **fond d'œil.** Une fois sur cinq environ, on découvrira des lésions rétiniennes témoignant de l'ancienneté du diabète ;
- tout diabétique, quel que soit son âge et son état rétinien, doit avoir chaque année un **examen du fond d'œil et une mesure de la tension oculaire ;**
- **toute rétinopathie évolutive doit bénéficier**, y compris chez le diabétique âgé, d'un effort d'amélioration de **l'équilibre glycémique** (glycémie inférieure à 2 g/L tout au long de la journée-HbA1c inférieure à 8 % pour une normale de 4 à 6 %) et d'un traitement antihypertenseur visant à ramener progressivement la pression artérielle à des valeurs inférieures à 140/90 mmHg.

Faut-il rechercher un bon équilibre glycémique chez le diabétique âgé athéromateux n'ayant pas de rétinopathie diabétique ?

Rappelons que 1 point d'hémoglobine A1c en plus correspond un risque de morbi-mortalité cardiovasculaire de 10 à 15 % et que le risque augmente à partir des valeurs supérieures de la glycémie (1 g/L ou 1,05 g/L). De fait, les « petits diabètes » (sans microangiopathie) paient souvent un lourd tribut à l'athérosclérose. L'essentiel doit alors être le contrôle des autres **facteurs de risque vasculaire**. Or il existe une corrélation variable d'un patient à l'autre, mais parfois très étroite, entre l'hyperlipidémie (notamment l'hypertriglycéridémie) et l'hyperglycémie, si bien que pour corriger une dyslipidémie, il faut parfois exiger des glycémies à jeun inférieures à 1,20 g/L.

L'hyperlipidémie du sujet âgé diabétique justifie une prévention primaire systématique du risque d'accidents vasculaires surtout si l'exploration par l'échographie doppler des vaisseaux du cou et des membres inférieurs montre des lésions significatives avec une sténose > 50 %.

Il est bien sûr légitime de poursuivre le traitement d'une ancienne hyperlipidémie et d'instituer une prévention secondaire en cas d'accident cardiovasculaire ischémique en associant statine et aspirine. Des études prospectives ont montré chez le sujet diabétique âgé ayant eu un infarctus du myocarde, le bénéfice préventif d'une équilibration stricte du diabète. Toutefois, la recherche de l'équilibre glycémique devra être mis en balance avec le **risque hypoglycémique** (comme l'a confirmée l'étude ACCORD, où la recherche d'une normalisation de la glycémie à toute force – moins de 1 g/L à jeun, moins de 1,40 g/L

après les repas, moins de 6 % d'HbA1c – s'est soldée par un triplement des hypoglycémies sévères et en conséquence une augmentation de la mortalité de 22 %).

Contrôler une **hypertension artérielle** est essentiel pour prévenir le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance cardiaque, y compris chez le sujet âgé. Or près de 70 % des diabétiques âgés sont hypertendus. Mais la prudence est de mise s'il existe une hypotension orthostatique ou une athérosclérose cervico-cérébrale sévère susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques de bas débit. En revanche, l'existence d'une courbe en J avec risque d'ischémie coronarienne pour les valeurs les plus basses de pression artérielle n'a pas été confirmée. Au contraire, l'étude HOT a montré un bénéfice supérieur pour des valeurs de pression artérielle diastoliques inférieures à 80 mmHg.

L' hypertension artérielle systolique (pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg, pression artérielle diastolique inférieure à 95 mmHg) témoigne en général d'une athérosclérose sévère avec perte de compliance des gros troncs artériels. Son traitement s'impose mais doit être progressif, avec pour objectif une pression artérielle systolique inférieure à 140 mmHg (si ce résultat peut être atteint sans hypotension orthostatique sympatomatique).

Les inhibiteurs calciques (étude Syst-Eur) et les diurétiques **à faibles doses** (étude SHEP) ont démontré leur efficacité.

L'arrêt d'une **intoxication tabagique** est nécessaire en cas d'athérosclérose évolutive. Il est vivement recommandé en cas de facteurs de risques associés. Il reste souhaitable en l'absence de complication vasculaire et de facteur de risque.

Enfin, **la marche ou le jardinage quotidiens ou mieux pluriquotidiens** sont des éléments essentiels de l'hygiène de vie d'une personne âgée, en raison de leurs effets bénéfiques, tant sur le plan psychologique que métabolique et vasculaire.

L'âge du diabétique apporte-t-il des particularités aux complications du diabète ?

Le sujet âgé est souvent victime de polypathologies, si bien qu'un trouble fonctionnel peut avoir chez lui plusieurs causes.

- Ainsi **la chute de l'acuité visuelle** peut bien sûr être due à une rétinopathie diabétique, mais aussi et plus encore à une cataracte, un glaucome ou une maculopathie sénile.
- **L' insuffisance rénale** peut être due à une glomérulopathie diabétique, mais souvent également à une néphropathie vasculaire ou à d'autres pathologies uronéphrologiques. De même, les troubles mictionnels peuvent être secondaires à une vessie neurogène due à la neuropathie végétative diabétique, mais elles ont plus souvent des causes proprement urologiques.
- **L' hypotension orthostatique** peut témoigner d'une neuropathie sympathique diabétique, mais elle peut également traduire la diminution physiologique du baroréflexe, majorée éventuellement par un athérome aortique et carotidien sévère.

Le diabète, vraisemblablement en accroissant le processus de glyco-oxydation des membranes et de la matrice extracellulaire, accélère le **vieillissement physiologique et les pathologies qui y sont liées**.

■ Ainsi, la **cataracte** sénile est plus fréquente chez les diabétiques, de même que le glaucome primitif et la **rétraction du vitré.**

■ On sait que **l'abolition des réflexes achilléens et de la perception vibratoire** n'ont pas grande signification après 70 ans, mais cette neuropathie axonale de sénescence pourrait rendre compte de la susceptibilité particulière des diabétiques âgés à la neuropathie diabétique.

■ Enfin, à côté de l'athérome, on sait que l'âge est responsable du développement d'une **artériosclérose** caractérisée par une fibrose intimale et une dégénérescence hyaline de la media avec constitution d'une **médiacalcose** débutant aux extrémités.

Ce vieillissement accéléré, l'intrication de la macro- et de la microangiopathie, peuvent expliquer les particularités cliniques des complications dégénératives du diabète chez le sujet âgé :

■ ainsi, la **rétinopathie diabétique** se caractérise à cet âge par une fréquence plus grande de la **maculopathie œdémateuse et/ou ischémique,** de traitement difficile, tandis que la rétraction totale du vitré est un facteur de protection du développement d'une rétinopathie proliférante ;

■ **l'artériosclérose et l' athérome** pourraient expliquer les particularités de la glomérulopathie diabétique : absence de syndrome d'hyperfiltration-hypertrophie, **évolution plus lente vers l'insuffisance rénale terminale ;**

■ **l'âge** majore surtout de façon importante le risque de neuropathie et particulièrement de certaines **neuropathies graves** compliquant volontiers des « petits diabètes », en l'absence de toute autre manifestation de microangiopathie (pas de rétinopathie diabétique). Le sexe masculin, la grande taille, un alcoolisme associé, seraient des facteurs de risque supplémentaires. Il peut s'agir :

- certes de la **polyneuropathie sensitivoréflexe,** avec deux conséquences particulières : d'une part des troubles de l'équilibre, dus à une ataxie avec risque de chutes, d'autre part des défauts statiques du pied, source de durillons et de callosités, qui en l'absence de perception douloureuse, blesseront les tissus sous-cutanés jusqu'à la constitution d'un mal perforant (*voir* chapitre 23) ;
- mais aussi d'une **neuropathie douloureuse** pouvant aller jusqu'à la grande **multinévrite, cachectisante pseudo-néoplasique**, intéressant les quatre membres. Rare, elle évolue favorablement, les douleurs étant le plus souvent calmées par l'association amitriptyline (Laroxyl®), clonazépan (Rivotril®) ou gabapentine (Neurontin®) ou prégabaline (Lyrica®). Elle impose le recours temporaire à une insulinothérapie ;
- de même, la **neuropathie amyotrophiante** proximale, pseudo-myopathique, dont l'évolution est également le plus souvent favorable ;
- les **mononeuropathies** surviennent particulièrement chez les personnes âgées, notamment les **paralysies oculomotrices.** Rappelons que l'atteinte du III intrinsèque invite à éliminer une pathologie tumorale, notamment à l'aide d'un scanner. Il peut s'agir de cruralgies, volontiers pluriradiculaires, parfois bilatérales avec des douleurs nocturnes interdisant le sommeil ;

- enfin c'est chez les sujets âgés qu'a été rapportée la possibilité d'une aggravation rapide mais heureusement transitoire de la **neuropathie** lors de l'amélioration de l'équilibre glycémique par institution d'une insulinothérapie. Cette **aggravation** semble être secondaire à la variation trop brutale de l'osmolarité et à la correction trop rapide des troubles métaboliques secondaires à l'hyperglycémie chronique.

Problèmes oculaires du diabétique âgé

- Rétinopathie diabétique (maculopathie plus souvent que rétinopathie proliférante) (50 % des anciens diabétiques)
- Cataracte sénile (40 %)
- Dégénérescence maculaire (28 %)
- Glaucome (7 %)

Quand faut-il rechercher une pathologie sous-jacente au diabète ?

La découverte d'un diabète, ou l'apparition d'un déséquilibre glycémique lors d'un diabète connu jusque-là bien équilibré, peuvent n'être qu'une évolution « naturelle » de la défaillance insulinosécrétoire. Cependant, elles imposent la recherche d'une « pathologie sous-jacente » :

- **une hyperthyroïdie,** qui chez les personnes âgées peut ne se traduire que par un amaigrissement et une tachycardie ;
- **un cancer,** notamment **du pancréas,** plus fréquent chez le diabétique. Une échographie pourra être utile. En revanche, le dosage systématique des marqueurs carcinologiques ACE et CA 19-9 est sans intérêt d'autant que le CA 19-9 peut être augmenté en cas de déséquilibre glycémique ;
- **une infection torpide,** urinaire, biliaire ou pulmonaire, encore souvent **tuberculeuse,** alors même qu'il n'y a pas de fièvre, et que la VS ne donne pas toujours l'alerte. Une banale infection **stomatologique** chronique secondaire à une denture délabrée.

En fait, tout syndrome inflammatoire, toute dénutrition, tout alitement prolongé, entraîne une dégradation de la tolérance glucidique.

Le diabétique âgé est souvent fatigué

Cette fatigue peut être la conséquence de **l'hyperglycémie** et de la carence insulinique. Il conviendra de convaincre le malade d'accepter rapidement une insulinothérapie susceptible d'entraîner une amélioration spectaculaire de l'état général.

Mais cette asthénie peut aussi être un symptôme de **dépression** chez un patient âgé dont on bouleverse le mode de vie, ou s'expliquer par l'observance scrupuleuse d'un **régime abusivement restrictif**.

Elle peut encore être un symptôme de **dysthyroïdie** (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie), plus fréquente chez les diabétiques.

Elle peut enfin être la seule traduction d'une **insuffisance coronaire**. Il s'agit alors plus volontiers d'une asthénie d'effort. Associée à une dyspnée d'effort, elle témoignerait d'une insuffisance cardiaque ischémique débutante. **L' infarctus du myocarde** est souvent indolore chez les diabétiques et particulièrement chez le diabétique âgé. C'est pourquoi, il doit être recherché de principe, devant tout symptôme anormal de survenue brusque (dyspnée, toux nocturne, trouble digestif, baisse tensionnelle inexpliquée, grande fatigue) ou devant un déséquilibre inexpliqué du diabète.

Lors d'un déséquilibre inexpliqué du diabète avec amaigrissement, il convient de rechercher :

- une infection torpide (urinaire, biliaire, pulmonaire, stomatologique) ;
- un syndrome inflammatoire (par exemple : une maladie de Horton) ;
- une dysthyroïdie ;
- une cardiopathie ischémique ;
- une dépression ;
- un cancer, en particulier un cancer du pancréas ;
- avant d'envisager une évolution vers l'insulinorequérance.

Quels hypoglycémiants oraux prescrire ?

En raison du risque (théorique) d'acidose lactique mortelle dans 50 % des cas, les biguanides sont formellement contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) et leur posologie doit être réduite à un seul comprimé de 850 ou 1 000 mg par jour lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min. Ils sont contre indiqués aussi en cas de défaillance hépatique, d'insuffisance respiratoire chronique, d'insuffisance cardiaque décompensée.

Certains diabétologues estiment même qu'il faut systématiquement interdire les biguanides chez les patients de plus de 70 ans en raison de la diminution de la filtration glomérulaire avec l'âge. Tout dépend en fait, de l'état clinique du patient et du bénéfice glycémique évalué par un essai d'arrêt systématique du médicament.

Rappelons ici que les biguanides doivent être arrêtés juste avant et deux jours après un examen radiologique avec passage de produit iodé intravasculaire car ce dernierl comporte un risque d'insuffisance rénale aiguë, ou deux jours avant une anesthésie générale.

Ils doivent être immédiatement arrêtés en cas d'accident cardiovasculaire.

Quel insulinosécréteur choisir ?

Les sulfamides hypoglycémiants comportent toujours un risque d' hypoglycémie particulièrement redoutable chez le sujet âgé, avec un taux de coma

hypoglycémique d'environ 0,20/1 000 années-patient, un taux de décès de 5 à 10 % et un taux de séquelles neurologiques de 3 à 5 % (ces chiffres correspondent en fait à l'ensemble de la population traitée par sulfamides hypoglycémiants et doivent donc être majorés en ce qui concerne la population âgée, particulièrement vulnérable).

En effet, l'hypoglycémie est souvent insidieuse, progressive, avec peu ou pas de signes adrénergiques d'alerte. Le malade « s'enfonce » doucement dans le coma.

Elle dure plusieurs heures voire plusieurs jours et a tendance à rechuter en raison même de la durée d'action prolongée des sulfamides, y compris de ceux dont la demi-vie pharmacologique est brève. Le sulfamide hypoglycémiant qui a la durée d'action la plus courte est indiscutablement le Glibénèse®, dont la forme retard (Ozidia®) est contre-indiquée chez les sujets âgés. Les glinides de durée d'action courte pourraient avoir une indication particulière chez le sujet âgé, d'autant que la posologie peut être adaptée à l'alimentation parfois variable à ces âges.

Elle peut être responsable d'une chute traumatisante (fracture, hématome cérébral…) ou **provoquer un accident cardiovasculaire**. Elle peut d'ailleurs prendre le masque de pseudo-accidents ischémiques transitoires dont l'horaire de survenue nocturne ou préprandial serait évocateur.

En cas de coma hypoglycémique par sulfamides hypoglycémiants, **le traitement par injection de glucagon semble contre-indiqué** en raison du risque d'aggravation de l'hypoglycémie par stimulation de l'insulinosécrétion (l'effet hyperglycémiant du glucagon dépendant des réserves hépatiques en glycogène).

Le traitement en urgence du coma hypoglycémique par sulfamide hypoglycémiant repose sur **l'injection intraveineuse de plusieurs ampoules de glucosé à 30 %, suivie d'une perfusion de sérum glucosé à 5 ou 10 %**. **Tout coma hypoglycémique provoqué par un sulfamide hypoglycémiant nécessite donc impérativement une hospitalisation**.

Les principaux responsables sont les sulfamides puissants (Daonil®) et à demi-vie longue (Glucidoral® qui ne doit plus être prescrit chez le sujet âgé). Mais tous les sulfamides hypoglycémiants sans exception peuvent être responsables de comas hypoglycémiques.

Les comas hypoglycémiques surviennent particulièrement en début de traitement et il faut donc commencer par des doses faibles, augmentées très progressivement en fonction des glycémies de contrôle (par exemple : un demi-comprimé de Diamicron® ou de Glibénèse®, ou d'Amarel® 1 mg, ou un comprimé de Daonil® faible, ou encore un comprimé de Novomorm® 1 mg).

Enfin, les hypoglycémies sont éventuellement provoquées par les **associations médicamenteuses** dangereuses, surtout avec le Daktarin® mais aussi avec le Bactrim®, les antivitamines K, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les fibrates, les IEC, et le Zyloric®.

L'hypoglycémie est particulièrement à craindre chez le sujet dénutri et chez l'insuffisant rénal. Néanmoins, le Novonorm® et le Glibénèse® peuvent être utilisés tant que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 mL/min.

Lorsqu'on prescrit un glinide ou un sulfamide hypoglycémiant, il convient d'**informer le malade du risque hypoglycémique**, lui préciser qu'il ne doit pas prendre ses comprimés s'il est obligé de sauter un repas, **insister pour qu'il ait toujours sur lui trois morceaux de sucre**, et le contrôler lors des consultations ultérieures.
Lui remettre une carte de diabétique où figurent ses traitements, insister pour qu'il demande à tout médecin de **vérifier la compatibilité des médicaments pris.**

En toute rigueur, la prescription d'un glinide ou d'un sulfamide hypoglycémiant devrait s'accompagner d'une **éducation de l' autocontrôle glycémique** sous réserve d'une acuité visuelle, d'une habileté manuelle et d'une compréhension suffisantes.

Si le malade ne veut pas ou ne peut pas pratiquer ces autocontrôles, il sera sage de demander tous les deux ou trois mois un contrôle de la glycémie préprandiale à jeun le matin, mais peut-être aussi et surtout avant le déjeuner ou avant le dîner, et ce même quand la glycémie à jeun est supérieure à 1,80 g/L. Rappelons que **l'heure la plus fréquente de l'hypoglycémie chez les patients traités par sulfamides hypoglycémiants se situe en fin d'après-midi, vers 18–19 heures.** Si besoin, les prélèvements seront réalisés à domicile.

Quand prendre les sulfamides hypoglycémiants ?

Classiquement, il convient de les prendre 15 à 30 minutes avant le repas, estomac vide. En réalité, ce conseil n'a pas été validé et l'on peut conseiller de prendre les médicaments **en début de repas**. De même, en dehors du Glibénèse®, pour lequel une prise fragmentée paraît légitime, il semble qu'il n'y ait pas de bénéfice à prendre les autres sulfamides hypoglycémiants (Diamicron®, Daonil®…) en trois prises plutôt qu'en deux, voire en une prise. On conseillera donc le plus souvent une prise matin et soir, ce qui favorisera l'observance thérapeutique (les malades oublient souvent de prendre les comprimés de midi).

Les gliptines (inhibiteurs PPP IV), qui sont des insulinosécréteurs glycémie-dépendante, ont l'avantage de ne pas entraîner d'hypoglycémie. Elles pourraient donc être particulièrement intéressantes chez les personnes âgées.

Quand recourir à une insulinothérapie chez un diabétique âgé ?

L'insulinothérapie s'impose à l'évidence, lorsqu'il s'agit d'un **diabète insulinoprive** cétosique ancien ou de découverte récente, ce qui n'est d'ailleurs pas tout à fait exceptionnel. Plus souvent, il s'agit d'un diabète de type 1 d'évolution lente (*voir* p. 15), se présentant sous la forme de diabète non insulinodépendant

pendant 5 à 10 ans avant de se décompenser sur un mode cétosique. Cependant la présentation clinique est volontiers particulière par l'absence d'obésité et par l'association à une maladie auto-immune d'organe telle qu'une hypothyroïdie auto-immune ou une maladie de Biermer.

Mais, l'indication majeure tient à l'histoire naturelle du diabète non insulinodépendant. En effet, 5 % des diabétiques de type 2 voient chaque année s'épuiser leur réponse insulinosécrétoire aux sulfamides hypoglycémiants. Cet épuisement se traduit par une hyperglycémie, avec ou sans amaigrissement modéré, avec ou sans fatigue. Après avoir éliminé une pathologie sous-jacente, on peut conclure à l'évolution vers le diabète insulinonécessitant, mais la décision thérapeutique est parfois difficile à prendre en raison des réticences psychologiques du malade et de son entourage. De ce point de vue, il convient de distinguer trois situations :

- **le diabétique âgé « jeune ou encore jeune »**, (qui, de nos jours peut avoir 70–75 ans) qui pourra facilement associer aux hypoglycémiants oraux pris dans la journée une injection d'insuline faite le soir au coucher à l'aide d'un stylo (insuline NPH). Il apprendra facilement la technique lors d'une consultation médicale ou infirmière, voire lors d'une hospitalisation de jour. Il n'aura pas besoin d'être hospitalisé et ne verra nullement sa vie sociale limitée par cette insulinothérapie ;
- à l'opposé, **le sujet âgé, ayant déjà perdu une partie de son autonomie**, sera incapable de réaliser lui-même l'injection d'insuline (il a souvent plus de 80 ans). Elle sera faite après contrôle de la glycémie capillaire par un tiers, soit un membre de l'entourage, soit plus souvent une infirmière qui viendra une ou deux fois par jour à domicile. L'insulinothérapie a alors le bénéfice de permettre une meilleure surveillance médicale et paramédicale (*voir* encadré) ;
- Il reste les patients autonomes mais apparemment incapables de faire eux-mêmes l'autocontrôle ou l'injection d'insuline en raison de troubles physiques (troubles de la vue, tremblements…) ou cognitifs. La prescription d'une insulinothérapie faite à domicile par une infirmière risque d'être vécue comme une première perte d'autonomie. Elle nécessite donc réflexion et préparation psychologique du malade.
- Quoi qu'il en soit, lorsqu'on prescrit une insulinothérapie chez une personne âgée, il est essentiel d'éviter les hypoglycémies, en particulier nocturnes et matinales.

Prescription chez une personne âgée de l'injection d'insuline réalisée à domicile, par une infirmière

« Faire chaque jour, y compris dimanches et jours fériés, à domicile par une infirmière : une injection d'insuline… :

  - x unités le matin à…. h, après contrôle de la glycémie capillaire ;
  - y unités le soir à…. h, après contrôle de la glycémie capillaire.

- Si glycémie du soir supérieure à 2 g/L (ou 2,50 g/L) pendant plus de deux jours consécutifs, sans hypoglycémie dans la journée, augmenter la dose d'insuline du matin de deux unités.

- Si glycémie du soir inférieure à 1,20 g/L, baisser le lendemain la dose d'insuline du matin de deux unités.
- Si malaise hypoglycémique dans la journée, baisser le lendemain la dose du matin de quatre unités.
- Si glycémie du matin supérieure à 2 g/L (ou 2,50 g/L) pendant plus de deux jours consécutifs, sans malaise hypoglycémique la nuit, augmenter la dose d'insuline du soir de deux unités.
- Si glycémie du matin inférieure à 1,20 g/L, baisser la dose d'insuline du soir le jour même de deux unités.
- Si malaise hypoglycémique la nuit, baisser la dose d'insuline du soir de quatre unités et s'assurer de la prise d'une collation au coucher.
- Si glycémie avant l'injection inférieure à 0,80 g/L, resucrer (jus de fruit) avant de faire l'injection ou faire l'injection après le repas, mais ne pas « sauter » l'injection d'insuline.
- Si glycémie supérieure à 3 g/L, ou fièvre ou affection intercurrente, rechercher l'acétone dans les urines.
- S'il y a de l'acétone, contacter d'urgence le médecin pour adaptation thérapeutique (nécessité d'une injection supplémentaire d'insuline rapide et d'une surveillance glycémique et urinaire trois heures après pour décision thérapeutique).
- Noter les résultats des contrôles glycémiques et urinaires, ainsi que les doses d'insuline injectées sur le carnet de surveillance. »

■ Pour ce faire, trois schémas d'insulinothérapie paraissent possibles selon la nature du diabète (gardant ou non une insulinosécrétion résiduelle endogène) et selon le profil glycémique nycthéméral :

- **quand la glycémie la plus basse de la journée est la glycémie matinale,** on peut recourir à une petite dose d'insuline retard (Lantus® 8 à 24 U) à injecter le matin. Si on est amené à augmenter les doses par exemple à plus de 24 unités, il nous paraît préférable de recourir à une injection matinale d'insuline de durée intermédiaire, type NPH® ou Detemir®, couvrant les besoins insuliniques de la journée sans prendre le risque d'hypoglycémie nocturne ;
- **au contraire, lorsque la glycémie du matin est élevée** alors que les glycémies de fin de journée sont satisfaisantes, c'est-à-dire lorsque la glycémie matinale dépasse 2 g/L, il devient prioritaire d'abaisser la glycémie matinale. Pour ce faire, on peut recourir à une injection le soir, avant ou après le dîner, d'insuline retard (Lantus®) ou semi-retard (NPH® ou Detemir®, en rappelant que l'insuline NPH® est moins chère que les analogues lents). Le rapport bénéfice / risque est pratiquement identique dans le diabète de type 2. Le seul objectif doit être l'obtention d'une glycémie matinale inférieure à 1,80 g sans hypoglycémie nocturne ;
- **enfin, lorsque les doses d'insuline sont importantes,** dépassant 30 unités par jour ou lorsque la carence insulinique est majeure, il est nécessaire de recourir à deux injections d'insuline par jour de durée intermédiaire type NPH, si besoin associée à une rapide, ou à un mélange d'insuline rapide et d'insuline

intermédiaire, ou à un schéma basal – prandial avec injection d'insuline Lantus le matin et d'un analogue rapide avant ou après chaque repas. En effet, on peut ainsi plus facilement adapter les doses d'insuline nécessaires pour la journée et celles utiles pour la nuit. De façon non exceptionnelle, chez les diabétiques âgés insulinodépendants, les besoins en insuline rapide sont importants le matin avant le petit-déjeuner (de 5 à 15 unités) contrastant avec des besoins faibles ou nuls avant le déjeuner ou le dîner (2 à 3 unités).

L'insulinothérapie est exceptionnellement une cause d'institutionnalisation des personnes âgées. L'injection d'insuline peut en effet être faite selon les cas, par le malade ou par son entourage, ou par une infirmière venant à son domicile. Les stylos à insuline facilitent encore la technique d'injection et limitent les erreurs de dosage. **Une ou deux injections d'insuline par jour réalisées au domicile par une infirmière, après contrôle de la glycémie au doigt, sont moins dangereuses que la consommation quotidienne sans surveillance d'hypoglycémiants oraux, souvent associés à de nombreux autres médicaments**…

De plus, l'insulinothérapie entraîne souvent une **amélioration de l'état général**, en particulier une diminution de l'asthénie, si bien que le message essentiel à retenir est que l'insulinothérapie est insuffisamment utilisée en France dans le traitement du diabète du sujet âgé.

Quelle autosurveillance glycémique proposer à un diabétique âgé ?

Tout dépend du risque hypoglycémique, du traitement prescrit et des possibilités du malade.

Avec une insulinothérapie

Deux mesures de la glycémie au doigt chaque jour seraient très souhaitables : le matin pour vérifier que l'objectif d'équilibre glycémique est atteint, et le soir au coucher pour s'assurer de l'absence de risque d'hypoglycémie nocturne en adaptant éventuellement la collation en fonction du résultat.

En l'absence d'autocontrôle au coucher, la collation devra être systématique, par exemple : deux à trois carrés de chocolat (le chocolat, malgré l'opinion répandue est un sucre plutôt « lent »). De plus, une glycémie au doigt devrait être faite immédiatement en cas de malaise, apparemment non hypoglycémique. Il importe donc d'enseigner la technique d'autocontrôle glycémique au malade lui-même et/ou à son entourage afin de choisir le lecteur glycémique le plus adapté associant simplicité et fiabilité. Quand l'autocontrôle glycémique n'est pas possible, il est souhaitable de faire doser tous les deux ou trois mois, au besoin par un prélèvement fait au domicile, la glycémie plasmatique à jeun et éventuellement avant le déjeuner ou surtout en fin d'après midi pour vérifier l'absence d'hypoglycémie.

Lorsque le diabétique est traité par sulfamides hypoglycémiants

Le diabète est souvent beaucoup plus stable et un contrôle de la glycémie capillaire un jour par semaine paraît suffisant. L'idéal serait alors de faire deux à trois

déterminations dans la journée avant les repas et au coucher, les mesures des glycémies post-prandiales ayant peu d'intérêt. Une mesure de la glycémie au doigt immédiate lors de la survenue d'un malaise quelconque, serait très utile pour vérifier l'absence d' hypoglycémie.

D'une manière générale, plus le patient avance en âge, plus la seule glycémie qui compte pour juger de l'équilibre glycémique et décider d'une éventuelle augmentation des thérapeutiques hypoglycémiantes, est la glycémie à jeun. La mesure de la glycémie aux autres moments de la journée a surtout pour fonction de vérifier l'absence d'hypoglycémie.

Comment prévenir le coma hyperosmolaire ?

(*Voir* aussi chapitre 17).

Le coma hyperosmolaire complique le plus souvent un diabète non insulinodépendant, volontiers un « petit diabète », parfois même un diabète méconnu. Il entraîne la mort du patient dans 20 à 30 % des cas.

Pourtant, **le coma hyperosmolaire pourrait pratiquement toujours être prévenu**. Il est en effet précédé par une phase de « précoma ». L'hyperglycémie s'accompagne alors d'une **hyponatrémie**. Ce n'est que lorsque l'hypovolémie efficace est responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle que la natrémie s'élève, aboutissant au coma hyperosmolaire. Il a donc fallu en général plusieurs jours de méconnaissance de la polyurie osmotique, du bilan d'eau négatif, de l'hyperglycémie ! Une simple surveillance de la diurèse, une simple bandelette trempée dans les urines ou une simple mesure de la glycémie au bout du doigt auraient suffi !…. Mais, le malade âgé ne se plaignait pas d'une soif excessive et le médecin était trop exclusivement préoccupé par la « gastroentérite » ou la « pneumopathie » ou « l'accident vasculaire cérébral ». **Diurétiques et corticoïdes** ont une part de responsabilité dans les causes déclenchantes habituellement retrouvées. C'est pourquoi la prescription de ces médicaments doit s'accompagner d'une surveillance régulière de la glycémie et du ionogramme sanguin, particulièrement chez les personnes âgées, y compris non diabétiques.

Peut-on prévenir les lésions du pied diabétique ?

(*Voir* aussi chapitre 23).

C'est d'abord repérer les diabétiques à risque : diabétiques dont l'artérite des membres inférieurs empêchera la cicatrisation de la moindre plaie, diabétiques dont la polyneuropathie rend le pied insensible à tout traumatisme. Le risque est aggravé par l'existence de troubles statiques : avant-pied rond, orteils en griffe, hallux valgus… à l'origine d'une hyperkératose blessante (durillons, cors, callosités, fissures talonnières, …) et par le port de chaussures trop serrées (ampoule, œil de perdrix, …).

Le diabétique âgé ne se plaint pas spontanément. Il faut donc examiner systématiquement les pieds, palper les pouls et apprécier la sensibilité (monofilament – piqûre) (l'étude de la sensibilité vibratoire au diapason a par contre peu d'intérêt à cet âge).

Puis il faut faire prendre conscience au malade de l'importance de ses troubles. Il convient ensuite de **vérifier que le malade pourra assurer la protection de ses pieds** : peut-il les voir ? peut-il les toucher, les laver, les essuyer ? peut-il couper les ongles ? Sinon, qui assurera ces soins quotidiens : l'entourage ? ou un pédicure ? Le médecin traitant prendra personnellement contact avec le tiers concerné.

Le malade et son entourage devront encore apprendre à **reconnaître les ennemis du pied diabétique** et à s'en protéger. Le médecin vérifiera les moyens utilisés pour les soins des pieds à domicile…

Comment reconnaître l'otite maligne externe ?

C'est une affection rare mais très grave, survenant pratiquement exclusivement chez les diabétiques âgés, bien qu'il n'y ait pas de rapport avec la gravité du diabète et l'existence ou non de complication. Il s'agit d'une otite externe à pyocyanique souvent secondaire à des manipulations locales (irrigations). Elle se complique d'une ostéite avec ostéolyse pseudo-tumorale s'étendant à la mastoïde puis à la base du crâne. La symptomatologie associe otalgie à recrudescence nocturne, céphalées, inflammation périauriculaire, otorrhée purulente. La fièvre manque souvent, mais la VS est fréquemment supérieure à 100 à la première heure. L'évolution se fait vers l'atteinte des nerfs crâniens et le risque de thrombophlébite cérébrale.

Le pronostic redoutable s'est amélioré grâce à l'aide au diagnostic apportée par la tomodensitométrie et grâce au traitement par les nouvelles pénicillines efficaces sur Pseudomonas. Néanmoins, la mortalité avoisine 20 %.

Le diabète favorise-t-il les « rhumatismes » para-articulaires ?

Moins grave, mais également caractéristique du diabète du sujet âgé, est la **pathologie dégénérative tendino-aponévrotique**. En effet, le collagène du diabétique en raison de sa glyco-oxydation accrue, subit une sorte de vieillissement précoce, si bien que les « tendons et les aponévroses du diabétique ont l'âge du diabétique augmenté de l'âge du diabète » : épicondylite, tendinite, rupture de la coiffe des rotateurs, capsulite rétractile des épaules, doigt à ressaut ou à ressort, aspect pseudo-sclérodermique des mains, aponévrosite plantaire, maladies de Dupuytren, de Ledderhose et de Lapeyronie semblent être plus fréquentes chez les diabétiques de plus de 50 ans…

Les infiltrations de corticoïdes ne sont pas contre-indiquées par le diabète mais elles peuvent être responsables d'un **déséquilibre glycémique aigu**. Elles nécessitent donc une surveillance biologique, le respect d'un délai de plusieurs semaines entre deux infiltrations et une limitation de leur nombre.

Le doigt à ressaut ou à ressort peut être traité par infiltrations ou, si nécessaire, chirurgicalement. Par contre, la chirurgie de la maladie de Dupuytren est avantageusement remplacée par la dissection transcutanée à l'aiguille des brides fibreuses avec étirement secondaire des doigts (réalisée par un rhumatologue averti), sans apparemment de majoration du risque infectieux par le diabète, traitement d'autant plus efficace qu'il n'est pas trop tardif.

En conclusion, le sujet âgé diabétique est trop souvent la victime :

- **d'un laxisme diagnostique** : le diabète « porte le chapeau » pour d'autres pathologies non recherchées, et donc non traitées (hyperthyroïdie, maladie de Horton, cancer du pancréas, myélome…) ;
- **d'un abus de prescriptions médicamenteuses** où les sulfamides hypoglycémiants sont noyés au milieu d'une dizaine d'autres médicaments à visée symptomatique, masquant une carence réelle de prise en charge :
  - manque d'information sur le traitement (modalité de prises des comprimés),
  - absence d'information diététique minimale,
  - oubli de surveillance annuelle du fond d'œil,
  - absence d'examen podologique et d'éducation sur les soins des pieds,
  - défaut de surveillance de la glycémie et de la glycosurie lors d'une infection ou d'un épisode aigu intercurrent pouvant déclencher un coma hyperosmolaire.

Avant de prendre une décision thérapeutique hypoglycémiante chez un sujet âgé, c'est-à-dire avant de prendre le risque d'une hypoglycémie, il importe de toujours se rappeler :

- que la microangiopathie n'apparaît qu'après environ 10 ans de diabète et que seule la microangiopathie est étroitement corrélée à l'équilibre glycémique ;
- que l'existence d'une microangiopathie rétinienne, en revanche, nécessite un bon équilibre glycémique sous surveillance ophtalmologique rapprochée pour éviter son aggravation ;
- il est essentiel d'y associer un traitement antihypertenseur.
- qu'il est essentiel de distinguer les personnes âgées encore jeunes pour lesquelles le traitement ne diffère pas fondamentalement de celui de l'adulte, et les personnes âgées ou vraiment âgées pour lesquelles le traitement a pour but d'assurer le confort de vie avec le minimum de contraintes et de risques iatrogènes ;
- que bien souvent, une insulinothérapie réalisée à domicile par une infirmière après contrôle de la glycémie au bout du doigt est moins dangereuse qu'une prise non contrôlée de trois ou quatre comprimés d'hypoglycémiants oraux…

Pour en savoir plus

Le diabète du sujet âgé (Rapport des experts de l'ALFEDIAM). Diabetes Metabol. 1999 ; 25 : 84-93.

Revue de Gériatrie. Le diabétique âgé : une prise en charge différente. Ve Congrès international francophone de gérontologie, Strasbourg 1995 : 4-21.

Verny C. Le diabète du sujet âgé. EMC Endocrinologie.

Verny C., Neiss M., Rabier P., Lepeu-moinon I., Diabète du sujet âgé, chap. 38, p. 800-10. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

25 Diabète et grossesse

› La règle d'or : un parfait équilibre glycémique avant la conception, pendant la grossesse et pendant l'accouchement !
› Le dépistage du diabète gestationnel peut être fait par le dosage des glycémies à jeun et post-prandiale à 26 semaines de grossesse. Cependant, les critères diagnostiques et les propositions thérapeutiques en restent controversés.

Les progrès considérables réalisés pour les grossesses des femmes diabétiques insulinodépendantes régulièrement suivies se traduisent par une **réduction des taux de mortalité néonatale** (qui se rapproche de celui de la population diabétique) **et de malformations** (qui restent néanmoins supérieur à celui de la population non diabétique).

Ce succès est en fait la conséquence de deux progrès

Un progrès technologique obstétrical :

- échographie précoce vers 11–12 semaines, permettant de vérifier le terme ;
- 2e échographie à 20–22 semaines, pour bilan morphologique ;
- échographies cardiaques fœtales à 24 et 32 semaines ;
- surveillance de la croissance fœtale (macrosomie, hypotrophie) et de la quantité de liquide amniotique ;
- étude des flux fœto-placentaires et utérins par vélocimétrie Doppler ;
- détection d'une menace d'accouchement prématuré ;
- dépistage d'une éventuelle souffrance fœtale sur la diminution des mouvements actifs du fœtus ;
- enregistrement du rythme cardiaque fœtal, dont la fréquence augmentera à l'approche du terme pour devenir quotidien, puis biquotidien lorsque la patiente sera hospitalisée ;

Un progrès conceptuel diabétologique :

En effet, on a mieux compris depuis ces dernières décennies le rôle délétère pour **le fœtus de l'hyperglycémie maternelle** et ce tout au long de la grossesse :

- **dès la conception** et lors de l'organogenèse, où l'hyperglycémie peut être responsable d'avortement ou de malformations ;
- **lors du développement fœtal** où l'hyperglycémie maternelle est responsable d'un hyperinsulinisme fœtal provoquant **macrosomie, hypoxie tissulaire, retard de maturation pulmonaire, hypertrophie cardiaque ;**

■ **lors de l'accouchement** où l'hyperglycémie maternelle majore le risque **d'hypoglycémie insulinique sévère du nouveau-né.**

Risques encourus par l'enfant de mère diabétique

- Macrosomie.
- Malformations congénitales.
- Hypoglycémie.
- Hypocalcémie.
- Hyperbilirubinémie.
- Polyglobulie.
- Détresse respiratoire transitoire par retard de résorption du liquide amniotique (fréquente).
- Maladie des membranes hyalines (devenue exceptionnelle).
- Cardiomyopathie avec hypertrophie septale.

La prise en charge diabétologique

Cette meilleure compréhension du rôle néfaste de l'hyperglycémie maternelle, a permis de redéfinir la prise en charge diabétologique :

■ **les grossesses doivent être programmées**, d'où la nécessité d'une information des jeunes femmes et l'importance d'une contraception fiable ;

■ **l'équilibre du diabète doit être parfait avant l'arrêt de la contraception**. Les hypoglycémiants oraux seront arrêtés et une insulinothérapie sera instituée ; toutefois le développement de nombreuses grossesses chez les femmes traitées par metformine pour syndrome des ovaires polykystiques amène actuellement à réviser cette contre indication, en sachant que la metformine passe la barrière placentaire. Des études sont donc en cours pour s'assurer de l'absence de conséquences néfastes chez les enfants ;

■ l'objectif est une glycémie moyenne autour de 0,80 g/L avec une HbA1c normale, ce qui signifie pour un diabète insulinodépendant des fluctuations glycémiques comprises entre 0,60 et 1,60 g/L ; cet objectif nécessite le recours à des **schémas d'insulinothérapie optimisés**, soit par pompe portable, soit par insulinothérapie sous-cutanée conventionnelle de type « basal-prandial » (basal : insulinothérapie de base réalisée par l'injection d'une ou deux insulines retard ; prandial : injection d'insuline rapide avant chaque repas) ; Contrairement à une opinion répandue, il n'y a pas de supériorité prouvée du traitement par pompe au traitement par multiples injections au cours de la grossesse. Une étude américaine montre même que le risque d'acidocétose est accru sous pompe, nécessitant une formation particulière des patientes. Conformément aux recommandations légales, les analogues de l'insuline ne devraient pas être prescrits au cours de la grossesse faute d'un recul suffisant avec ces nouvelles insulines. Cependant, plusieurs études ont été publiées, montrant l'absence d'effets secondaires particuliers lors de leur usage au cours de la grossesse. Si bien que si une femme diabétique insulinodépendante est bien équilibrée avant sa grossesse grâce aux injections d'analogues d'insuline, il nous paraît légitime de poursuivre cette modalité d'insulinothérapie.

Actuellement, les analogues rapides Lispro® et Aspart® sont autorisées. Des séries sont rapportées avec l'insuline Lantus®. Une étude randomisée est en cours avec l'insuline Detemir® ;

- **autocontrôles glycémiques six à huit fois par jour** avec adaptation thérapeutique immédiate (prise d'une collation ou injection d'une dose supplémentaire d'insuline rapide) en fonction des résultats ;
- **consultation diabétologique, tous les 15 jours** et, si nécessaire, arrêt de travail prolongé. Par contre, une hospitalisation en service de diabétologie est le plus souvent inutile, sauf en cas de formation diabétologique insuffisante de la patiente ;
- **accouchement programmé** avec mise en place d'une insulinothérapie IV, au mieux par seringue électrique avec contrôles de la glycémie au bout du doigt toutes les demi-heures. Actuellement, à la triple condition de l'absence de problèmes obstétricaux, d'un parfait équilibre du diabète et d'un domicile pas trop éloigné de la maternité permettant une surveillance ambulatoire, l'hospitalisation en maternité est différée à 36–37, voire 38 semaines d'aménorrhée. L'accouchement est en général déclenché vers la 38e semaine. L'indication de la césarienne, en dehors d'un dépistage de macrosomie ou d'une souffrance fœtale, étant la même que chez la femme non diabétique ;
- **prévention systématique de l'hypoglycémie et de l'hypocalcémie néonatales**.

Surveillance de la femme diabétique lors d'une grossesse

Avant la grossesse : sérodiagnostic de toxoplasmose, rubéole, si nécessaire des maladies sexuellement transmissibles avec accord de la femme (syphilis, VIH), recherche de foyers infectieux, en particulier examen stomatologique. Bilan complet du diabète.

Prescription d'acide folique.

Pendant la grossesse, tous les 15 jours : mesure du poids, de la pression artérielle en position semi-assise, examen des urines par bandelettes, à la recherche d'une infection urinaire ou d'une albuminurie ; en cas de positivité, dosage de l'albuminurie et examen cytobactério-logique urinaire.

Tous les 2 mois, dosage de l'HbA1c et, si nécessaire, de l'uricémie et de la microalbuminurie.

Examen systématique du fond d'œil en **début de grossesse , puis tous les 3 mois ;** examens plus rapprochés en cas de rétinopathie.

Supplémentation systématique **à partir du 2e trimestre** en fer.

Prescription d'Aspégic 100 mg en cas de rétinopathie diabétique ou d'hypertension artérielle de la 11e à la 34e semaine d'aménorrhée.

Ces progrès spectaculaires ne doivent pas cacher les éléments de mauvais pronostic persistant que sont :

- **une insuffisance rénale** avec une chance de mettre au monde un enfant vivant d'environ 30 %, et un risque majeur d'aggravation de l'hypertension artérielle, de

la protéinurie et de l'insuffisance rénale au cours de la grossesse, aggravation en général réversible après l'accouchement ;

- **une insuffisance coronaire,** avec un risque de mortalité maternelle élevé d'environ 50 %, conduisant à déconseiller formellement une telle grossesse et si nécessaire à proposer une interruption thérapeutique ;
- **une pyélonéphrite aiguë,** avec infection urinaire et fièvre ;
- **une acidocétose diabétique** ;
- **une prééclampsie,** avec HTA et protéinurie, plus fréquente chez les diabétiques non insulinodépendantes obèses et chez les femmes diabétiques insulinodépendantes ayant une microangiopathie ;
- et surtout, **le défaut de surveillance diabétologique et la négligence des patientes,** que cette négligence soit d'origine sociale ou psychologique. Ces problèmes se rencontrent particulièrement d'une part chez les femmes diabétiques non insulinodépendantes socialement défavorisées, souvent immigrées, non régulièrement suivies pour leur diabète, multipares et ayant déjà eu un diabète gestationnel et des enfants macrosomes, débutant une grossesse sans préparation diabétologique et consultant tardivement, et d'autre part chez des jeunes diabétiques insulinodépendantes socialement marginales et psychologiquement fragiles.

Hypertension artérielle et grossesse

L'hypertension artérielle est deux fois plus fréquente chez la femme diabétique, en particulier lorsqu'il existe une microangiopathie et/ou une surcharge pondérale. L'hypertension est définie par une **pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou une pression diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg** à deux reprises. La pression artérielle doit être prise au repos dans une ambiance calme, en décubitus latéral gauche ou mieux en position assise.

L'hypertension n'est pas la cause de l'insuffisance placentaire, mais le plus souvent elle est secondaire ou associée à cette insuffisance. Il est donc essentiel d'**améliorer le débit sanguin placentaire**. En tout cas, il est indispensable que le traitement de l'hyperpression artérielle ne le réduise pas.

Le traitement fait appel :

- au repos physique et psychique ;
- aux antihypertenseurs, avec pour objectif une diminution progressive de la pression artérielle en évitant de descendre au-dessous de 130/80 mmHg.

Régime désodé et diurétiques sont contre-indiqués. On utilise les antihypertenseurs centraux, les vasodilatateurs (prazosine), les ß-bloquants et les inhibiteurs calciques. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués. Exceptionnellement, en particulier en cas de syndrome néphrotique, on assure une expansion volémique par perfusions d'albumine humaine ou de solutés macromoléculaires. Une prescription d'héparine peut être nécessaire pour corriger la tendance thrombogène.

En cas de microangiopathie diabétique et/ou en cas de modification du signal de Doppler utérin lors de la 2e échographie, un traitement antiplaquettaire préventif (aspirine, 100 mg/j) semble justifié. Le traitement préventif par l'aspirine devra être interrompu à 34 semaines d'aménorrhée pour ne pas inhiber la fermeture du canal artériel et respecter la coagulation lors de l'accouchement.

Reste le problème du diabète gestationnel dont le dépistage revient essentiellement au généraliste et à l'obstétricien

On appelle ainsi tout diabète découvert au cours d'une grossesse, qu'il s'agisse d'une intolérance aux hydrates de carbone apparaissant à partir de la 26e semaine de grossesse ou d'un diabète ou d'une intolérance aux hydrates de carbone antérieurs à la grossesse, mais méconnus. Dans ce cas, l'hyperglycémie au cours de la conception et de l'organogenèse implique un **risque de malformations**. Il peut s'agir également de la révélation par la grossesse d'un diabète de type 1 d'évolution lente dont témoigne la présence d'anticorps anti-GAD. La grossesse peut même être l'occasion d'une décompensation aiguë du diabète devenant insulinodépendant.

Mais le plus souvent, il s'agit d'une simple dégradation de la tolérance glucidique apparaissant à partir de la 26e semaine de grossesse, au moment où la sécrétion de l'hormone lactogène et de l'hormone de croissance placentaires provoque une insulinorésistance.

Le risque principal de ce diabète gestationnel est la **macrosomie fœtale**, définie par un poids de naissance soit supérieur au 90e percentile pour le terme, soit de plus de 4 kg pour un terme de 40 semaines, avec un risque de traumatisme obstétrical (**dystocie des épaules, fracture de la clavicule, paralysie du plexus brachial** pas toujours réversible). C'est pour éviter ces traumatismes obstétricaux que l'indication d'une césarienne est encore souvent posée en cas de suspicion de macrosomie.

Le poids de naissance de l'enfant dépend :

- de l'âge gestationnel ;
- de l'équilibre glycémique maternel ;
- des autres substrats métaboliques (acides gras libres, acides aminés) ;
- du sexe et de la taille de l'enfant ;
- du poids de la mère avant la grossesse [index de masse corporelle : P (kg)/T^2 (m)] ;
- du poids de naissance de la mère ;
- de la prise de poids pendant la grossesse ;
- de la parité ;
- du tabagisme ;
- d'une HTA maternelle éventuelle, ou d'anomalies des artères utérines et/ou ombilicales ;
- de la taille du père.

La morbidité néonatale comporte les autres conséquences de l'hyperglycémie-hyperinsulinisme fœtal : hypoglycémie, hypocalcémie, polyglobulie, hyperbilirubinémie, cardiomyopathie hypertrophique.

Alors qu'elle a pu se mettre d'accord pour définir le diabète, la communauté diabétologique internationale a été paradoxalement incapable à ce jour de définir de manière simple et univoque les moyens du dépistage du diabète gestationnel.

Cette incapacité a plusieurs causes :

- **il ne s'agit pas de diabète patent,** mais d'une simple dégradation de la tolérance glucidique avec un continuum entre le normal et le pathologique, si bien que toute frontière est ici en partie arbitraire, ne pouvant être que le résultat d'un compromis entre sensibilité et spécificité vis-à-vis du risque évalué (macrosomie ou morbidité néonatale ?). D'où la nécessité de définir deux bornes, une borne basse de bonne sensibilité mais avec une spécificité médiocre (elle correspond à 4 à 6 % de l'ensemble des grossesses) et une borne haute de sensibilité insuffisante mais de bonne spécificité (environ 2 à 3 % des grossesses), c'est-à-dire impliquant un risque fœtal élevé et justifiant donc une intervention thérapeutique plus agressive ;
- **l'hyperglycémie maternelle n'est qu'un marqueur indirect du facteur de risque** lui-même qui semble bien être l'hyperinsulinisme fœtal. Or l'augmentation des acides gras et des acides aminés est capable de stimuler l'insulinosécrétion fœtale. D'ailleurs la macrosomie fœtale est aussi fréquente chez les mères obèses non diabétiques que chez les femmes obèses ayant un diabète gestationnel ;
- **l' hyperglycémie provoquée orale reste considérée comme « l'étalon-or »** car elle a pour elle le bénéfice historique de plusieurs études prospectives. C'est pourquoi beaucoup conservent les valeurs définies à partir des travaux de O'Sullivan, datant de 1964 et définissant le diabète gestationnel par deux valeurs glycémiques au-dessus de la normale lors d'une hyperglycémie provoquée orale réalisée sur trois heures après absorption de 100 g de glucose : 1,05 g/L à jeun ; 1,90 g/L à la 1re heure ; 1,65 g/L à la 2e heure ; 1,45 g/L à la 3e heure. Mais :
  - ces valeurs ont été initialement définies par le risque maternel de diabète dans les 10 années suivantes (25 % des femmes présentant un diabète gestationnel deviennent diabétiques et 25 % ont une intolérance aux hydrates de carbone). Ce n'est que secondairement que ces valeurs ont été validées pour le risque fœtal ;
  - les chiffres glycémiques apparemment précis au centième près, ne sont en fait que le résultat d'un calcul mathématique correctif à partir des glycémies mesurées en 1964 par la technique non spécifique de Somogyi-Nelson sur sang veineux total. (Au passage, notons qu'il semble que l'on ait oublié l'abaissement physiologique de l'hématocrite au cours de la grossesse lorsque l'on a converti les résultats du sang veineux total en sang veineux plasmatique !) ;
  - chaque auteur a adapté à sa façon les résultats de O'Sullivan, si bien qu'il existe plusieurs versions de « O'Sullivan corrigées », éventuellement variables selon le terme de la grossesse, ce qui ne fait que rajouter à la confusion. Les critères proposés par Carpenter et Coustan sont les suivants : 0,95 g/L à jeun, 1,80 à la première heure, 1,55 à la deuxième heure, 1,40 à la troisième heure ;
- surtout, l'hyperglycémie provoquée orale est irréalisable en pratique de masse, si bien qu'il a été proposé un test au glucose dit « test O'Sullivan » (qui a l'inconvénient de ne jamais être utilisé dans l'exploration du métabolisme glucidique en dehors de la grossesse). Il consiste en la mesure de la glycémie une heure après l'absorption de 50 g de glucose (alors qu'en ce qui concerne le diabète, le temps essentiel, voire exclusif pour l'OMS, est la 2e heure !). L'interprétation de ce test O'Sullivan est elle-même extrêmement variable, la barre justifiant le recours à une hyperglycémie provoquée orale complète sur trois heures, variant selon les auteurs de 1,30 à 1,50 g/L !

■ **hélas, ni le dosage de l'HbA1c ni celui de la fructosamine** ne sont assez sensibles pour permettre un diagnostic de diabète gestationnel, d'autant que les taux s'abaissent physiologiquement au cours de la grossesse.

C'est pourquoi nous proposons de définir le diabète gestationnel – qu'il vaudrait mieux appeler **l'hyperglycémie gestationnelle** – par le **niveau glycémique justifiant une intervention thérapeutique**.

Ainsi une glycémie préprandiale supérieure ou égale à 0,90 g/L ou une glycémie 120 minutes après le début des repas supérieure ou égale à 1,20 g/L (au besoin répétée à plusieurs dosages) permet le diagnostic d'hyperglycémie gestationnelle et justifie les mesures thérapeutiques suivantes :

■ **régime diététique** allant de 2000 à 1 600 kcal, avec un apport de 200 g à 160 g de glucides fractionné en trois repas et trois collations, en privilégiant l'apport de glucides de faible index glycémique au détriment des aliments à fort index glycémique tels que le pain ou la semoule ;

■ **autosurveillance glycémique** à l'aide d'un lecteur glycémique avant et 120 minutes après le début de chaque repas ;

■ **consultation tous les 15 jours** avec contrôle de la glycémie au laboratoire ;

■ **en cas d'obésité très importante** (index de masse corporelle [Poids (kg)/Taille^2 (m)] ≥ 30 avant la grossesse) avec macrosomie fœtale, la réduction calorique peut, après avis spécialisé, être prudemment accentuée, en vérifiant toutefois l'absence de cétose de jeûne avant chaque repas et en assurant un supplément en vitamines et en sels minéraux.

Quand faut-il instituer une insulinothérapie ?

L'insulinothérapie a l'avantage de réduire non seulement la glycémie maternelle, mais aussi l'ensemble des substrats énergétiques (acides gras, acides aminés) fournis par la mère au fœtus.

Il s'agit donc d'une véritable insulinothérapie « de freinage », visant non seulement à corriger l'élévation glycémique à jeun mais aussi les pics glycémiques post-prandiaux.

Indications thérapeutiques lors du diabète gestationnel en fonction des glycémies à jeun et post-prandiales et de l'existence ou non de facteurs de risque maternels

Régime diabétique personnalisé (1 500 à 2 000 kcal/j, soit 20 à 30 kcal/kg de poids corporel) + **autocontrôle glycémique** si :

- glycémie à jeun ≥ 0,90 g/L
- et/ou glycémie post-prandiale ≥ 1,20 g/L

Insulinothérapie
- en l'absence de facteur de risque maternel, si malgré le régime :
  - glycémie à jeun ≥ 1 g/L ;
  - et/ou glycémie post-prandiale ≥ 1,40 g/L ;
- en présence de facteur de risque maternel, si malgré le régime :
  - glycémie à jeun ≥ 0,90 g/L ;
- et/ou glycémie post-prandiale ≥ 1,20 g/L.

En l'absence de facteur de risque maternel, l'insulinothérapie ne sera initiée que si, malgré le régime, les glycémies préprandiales atteignent ou dépassent 1 g/L et/ou si les glycémies 90 minutes après le début des repas, atteignent ou dépassent 1,40 g/L. Par contre, s'il existe un **facteur de risque maternel**, l'insulinothérapie sera introduite si le régime seul ne suffit pas à obtenir des glycémies préprandiales inférieures à 0,90 g/L et des glycémies post-prandiales inférieures à 1,20 g/L. Les modalités de l'insulinothérapie sont variables selon le profil glycémique nycthéméral : il peut s'agir soit d'une injection d'insuline rapide avant chaque repas, soit de l'injection matin et soir d'une insuline biphasique (Novomix® 30 ou 50, Humalog Mix® 25 ou 50) et une injection d'insuline rapide le midi si besoin.

Actuellement, plusieurs études aux États-Unis et en Australie visent à évaluer la possibilité de maintenir les hypoglycémiants oraux, en particulier la Metformine®, au cours de la grossesse chez les diabétiques de type 2 et et le glibenclamide (Daonil®) qui ne passe pas la barrière placentaire, lors du diabète gestationnel survenant après 26 semaines de grossesse. Une première étude n'a pas montré de différence entre l'utilisation de l'insuline et du glibenclamide en termes de poids de naissance et de morbidité néonatale. D'autres études sont en cours.

Chez quelles femmes réaliser le dépistage de l'hyperglycémie gestationnelle ?

Chez les femmes présentant un facteur de risque, une glycémie doit être mesurée dès la première consultation. Si elle est normale, elle sera contrôlée à 26 semaines, puis à 32 semaines.

Chez les femmes ne présentant pas de facteur de risque, le dosage glycémique doit être réalisé entre 26 et 28 semaines (sauf chez les femmes de moins de 25ans n'ayant aucun facteur de risque et n'ayant pas eu une prise de poids anormalement importante au cours de la grossesse).

Indication du dépistage du diabète gestationnel (dosage des glycémies à jeun et post-prandiale)

Dès la première consultation, à 26 SA, répété à 32 SA si négatif à 26 SA
- obésité (BMI > 25) ;
- antécédent familial de DNID ;
- antécédent de diabète gestationnel ou de trouble de la régulation glucidique sous pilule œstro-progestative ;

- antécédent de macrosomie ;
- hypertension artérielle ;
- prééclampsie ;
- problèmes obstétricaux de la grossesse en cours.

À 26–28 SA, et non répété si négatif de façon systématique chez toutes les femmes, sauf les femmes de moins de 25 ans n'ayant aucun facteur de risque et n'ayant pas eu une prise de poids excessive, chez lesquelles un dépistage n'est pas recommandé.

- prise de poids excessive au cours de la grossesse ;
- âge > 35 ans .

SA : semaines d'aménorrhée ; BMI : index de masse corporelle (Body Mass Index) ; DNID : diabète non insulinodépendant.

Pour en savoir plus

Fontaine P., Vambergue A., Diabète gestationnel, chap. 37, 784-90. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1134-8.

Lepercq J., Timsit J. Diabète gestationnel, chap. 37, p. 773-84. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

Proceedings of the 4th international Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998 ; 21 [Suppl. 2].

Tchobroutsky C. Diabètes et grossesse. In : Tchobrousky G, Slama G, Assan R, Freychet P. Traité de Diabétologie. Éditions Pradel, Paris 1990 : 783-98.

De Veciana M, Major CA, Morgan MA. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1237-41.

Touraine Ph., Ménopause et diabète, chap. 37, 796-9. In : Grimaldi A. et al., Traité de diabétologie, Flammarion 2005, Paris.

26 Contraception et diabète

- **La nécessaire programmation des grossesses des jeunes femmes diabétiques justifie la prescription d'une contraception.**
- **Il importe donc d'informer systématiquement les patientes en âge de procréer, et de trouver avec elles et leur gynécologue une contraception adaptée en sachant que l'éthinylœstradiol, même à faibles doses, augmente la synthèse hépatique des VLDL, du fibrinogène, de l'angiotensinogène et des protéines de la coagulation, et favorise donc les thromboses vasculaires.**

Les progestatifs dérivés des norstéroïdes, à forte activité antigonadotrope androgénique, dégradent la tolérance glucidique et abaissent le HDL-cholestérol, et sont donc contre-indiqués chez les diabétiques.

On préférera les progestatifs non androgéniques en particulier la progestérone orale (Utrogestan®), la chlormadinone (Lutéran®), la dydrogestérone (Duphaston®), la médrogestone (Colprone®), la promégestone (Surgestone®), le nomégestrol (Lutényl®).

La pilule œstro-progestative reste contre-indiquée en raison de ses risques vasculaires thrombotiques chez les diabétiques insulinodépendantes fumeuses, hypertendues, ayant des complications vasculaires dégénératives mal contrôlées ou un diabète évoluant depuis plus de 20 ans, ou âgées de plus de 35 ans.

Elle est possible chez la diabétique insulinodépendante jeune, ayant un diabète bien équilibré, sans complication dégénérative, sans autre facteur de risque thrombotique. On utilise alors de préférence les œstro-progestatifs de deuxième et troisième générations les moins dosés en éthinylœstradiol (30 µg ou moins), associés à un progestatif de troisième génération faiblement androgénique. On n'observe pas de modification significative des besoins en insuline et de l'équilibre glycémique. Un contrôle lipidique, en particulier des triglycérides, et de la tension artérielle est préférable deux mois après l'institution de la pilule, puis une à deux fois par an.

Il n'en va pas de même des patientes ayant une intolérance aux hydrates de carbone ou un diabète non insulinodépendant où la pilule œstro-progestative ajoute à son risque vasculaire des effets métaboliques délétères, et est de ce fait contre-indiquée.

Lorsque la pilule œstroprogestative est contre-indiquée on a donc le choix entre :

Les pilules progestatives microdosées

Elles sont prescrites en l'absence de contre-indication gynécologique (mastopathies bénignes, dysovulation). Elles nécessitent une prise quotidienne à heures

fixes, sans oubli. Elles sont un peu moins efficaces que les pilules œstro-progestatives et surtout parfois mal tolérées (spotting, voire aménorrhée ; mastodynies).

Les progestatifs « normodosés »

Les dérivés de la 19 nortestostérone sont contre-indiqués en raison de leurs effets métaboliques délétères : dégradation de la tolérance glucidique, abaissement du HDL-cholestérol. En revanche, les progestatifs non androgéniques sont bien tolérés sur le plan métabolique, et souvent mieux que les microprogestatifs sur le plan gynécologique. On peut avoir recours aux dérivés prégnanes (acétate de chlormadinone [Lutéran®], acétate de cyprotérone [Androcur®] en cas d'hyperandrogénie associée), ou aux dérivés 19 norprégnanes (promégestone [Surgestone®], acétate de nomégestrol [Lutényl®]). Bien que fortement antigonadotropes, prescrits du 5e au 25e jour du cycle, ils n'ont pas reçu l'AMM pour une indication contraceptive.

Le stérilet

Il est utilisé chez la multipare, en l'absence d'antécédent infectieux annexiel utérin. Il est aussi efficace et bien toléré chez la diabétique que chez la non-diabétique ;

Les moyens locaux

L'efficacité des diaphragmes et des spermicides dépend de la discipline d'utilisation, les préservatifs sont éventuellement associés aux spermicides qui ont l'avantage d'être le seul traitement préventif efficace des maladies sexuellement transmissibles, en particulier du sida. L'utilisation des contraceptifs locaux nécessite donc une information particulière, le choix de la contraception dépend non seulement des contre-indications métaboliques endocriniennes gynécologiques et éventuellement générales, mais aussi du contexte psychologique et social et du souhait de la patiente.

27 Hormonothérapie de la ménopause

› **Le diabète n'est pas en soi une contre-indication à une hormonothérapie substitutive de la ménopause. Actuellement, il n'a pas été démontré de bénéfice cardiovasculaire mais, au contraire une légère augmentation. Le traitement hormonal substitutif est donc contre-indiqué chez les femmes à haut risque cardiovasculaire (diabétique avec syndrome métabolique). Pour les autres femmes, la prescription relève d'un choix personnel après information du médecin. Si un traitement hormonal substitutif est prescrit, il doit l'être à faibles doses en utilisant des œstrogènes par voie per-cutanée et des dérivés de la progestérone à l'exclusion des progestatifs norstéroïdes.**

› **En revanche, la protection osseuse induite par le traitement hormonal substitutif est particulièrement intéressante chez la patiente diabétique, davantage exposée à la survenue d'une déminéralisation osseuse.**

Il importe toutefois d'**utiliser les œstrogènes par voie percutanée ou transdermique**. En effet, ils ont fait la preuve de leur innocuité sur les paramètres lipidiques, la glycémie, la pression artérielle, la coagulation. Ils permettent de plus une surveillance du taux d'œstradiol circulant : un taux moyen de 50 pg/mL paraît suffisant pour prévenir la perte osseuse et réduire les principaux symptômes. Le progestatif associé sera choisi parmi les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone (dydrogestérone [Duphaston®], chlormadinone acétate [Lutéran®], médrogestone [Colprone®]), les dérivés 19 norprégnanes (nomégestrol acétate [Lutényl®], promégestone [Surgestone®]) ou la progestérone micronisée [Utrogestan®] à l'exclusion des progestatifs norstéroïdes dérivés de la testostérone.

Les **schémas thérapeutiques** sont nombreux, par exemple : traitement œstrogénique 21 jours par mois + 12 à 15 jours de progestatifs, associé à l'œstrogène à partir du 10e jour, ou traitement continu pour éviter les règles en utilisant des demi-doses par rapport au traitement séquentiel.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause suppose bien sûr un **suivi gynécologique** et le respect des contre-indications habituelles, en particulier un antécédent de cancer du sein, ou un antécédent thrombo-embolique. La place des dérivés des œstrogènes (SERM) et leurs conséquences métaboliques dans la population diabétique, est en cours d'évaluation.

Pour en savoir plus

Basdevant A. Hormones sexuelles et glycorégulation (contraception, ménopause). In : Tchobrousky G., Slama G., Assan R., Freychet P. Traité de Diabétologie. Éditions Pradel, Paris 1990 : 803-7.

Bringer J. La ménopause. In : Endocrinologie, diabète, reproduction. Sauramps Médical Éd, Montpellier 1992 : 177-97.

Herrington D. et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000 ; 343 : 522-9.

28 Quand le médecin généraliste doit-il adresser un diabétique non insulinodépendant…

… À un ophtalmologiste ?

Tous les ans systématiquement. Plus souvent si l'ophtalmologiste le souhaite.

… À un diabétologue ?

■ **Lorsque les objectifs métaboliques de prévention des complications ne sont pas atteints**, malgré une optimisation du traitement et des consultations rapprochées (par exemple : lorsque chez une personne de moins de 70 ans, les glycémies à jeun sont régulièrement supérieures à 1,60 g/L, les glycémies à 18 heures supérieures à 1,40 g/L et l'HbA1c supérieure à 7 % (50 % des diabétiques de type 2 en France) à 8 % (20 à 30 % des diabétiques de type 2) pour une normale de 4 à 6 %, et a fortiori si le diabète est manifestement mal équilibré avec des glycémies supérieures à 2 g/L et une HbA1c supérieure à 9 %). En particulier, lors de l'indication d'une insulinothérapie.

■ À défaut, **lorsqu'apparaissent les premières manifestations des complications**, justifiant une optimisation thérapeutique dans l'espoir d'en freiner ou mieux d'en stopper l'évolution.

■ Ou **lorsque se conjugent au moins trois facteurs de risque vasculaire mal contrôlés** par le traitement (glycémie supérieure à 1,40 g/L et triglycérides supérieurs à 1,50 g/L ou HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/L chez l'homme – 0,50 g/L chez la femme et hypertension artérielle et/ou tabagisme). On sait alors que l'incidence du risque d'ischémie coronarienne silencieuse est supérieur à 2 %. Trop souvent hélas, **lorsque des complications graves** mais indolores sont là, c'est-à-dire en réalité bien tard !

■ **En cas de grossesse ou de désir de grossesse**, le suivi par une équipe entraînée (diabétologue, obstétricien, néonatalogiste) est indispensable.

■ **En cas de déséquilibre aigu du diabète** justifiant le recours temporaire à l'insulinothérapie.

■ **S'il existe une plaie du pied ischémique ou un mal perforant plantaire**, le malade doit être adressé en urgence dans un centre spécialisé.

… À une diététicienne ?

Pour établir une enquête alimentaire plus détaillée et préciser les modalités pratiques d'une alimentation équilibrée adaptée aux habitudes du malade et à son mode vie.

Mais aussi lorsque le malade ou l'entourage **souhaite** plus d'informations sur les équivalences, les modes de cuisson, les produits allégés, les substituts de repas, les régimes « à la mode », la lecture des étiquettes…

Attention, *les troubles du comportement alimentaire ne se traitent pas par un régime hypocalorique ! Il faut avoir des objectifs réalistes ! Le généraliste doit connaître les bases de la diététique conseillée aux diabétiques, c'est-à-dire un régime équilibré normoglucidique (et non hypoglucidique) et surtout limité en graisses.*

Et lors d'un sevrage tabagique ou de l'instauration d'une insulinothérapie chez un diabétique de type 2, pour éviter la prise de poids secondaire.

… À une infirmière compétente en diabétologie ?

Pour l'apprentissage de l'autosurveillance glycémique, le choix d'un appareil de lecture adapté au patient, la tenue d'un carnet de surveillance.
Pour l'apprentissage de l'insulinothérapie à la seringue ou au stylo.
Pour l'éducation sur le risque hypoglycémique ou la prévention des complications podologiques.

Mais le médecin généraliste ayant acquis une formation diabétologique ou le diabétologue réalisent aussi ces tâches.

Mais aussi pour l'insulinothérapie à domicile de personnes âgées ou pour des soins de plaies des pieds.

… À un médecin podologue ou à un pédicure podologue compétent en diabétologie ?

Lorsqu'il existe un risque podologique (artérite, neuropathie), a fortiori s'il existe en plus des troubles statiques (hallux valgus, pieds creux, orteils en marteau, avant-pied rond) responsables de cors, durillons et callosités, ou des ongles très épais ou incarnés.

Si le malade et/ou l'entourage ne peut pas assurer les soins pédicuriques réguliers (taille des ongles, ablation de la kératose, ongles incarnés, bursite…).

Attention : le pédicure-podologue doit être averti de l'existence du diabète. Les soins pédicuriques ne doivent pas faire saigner ! Un contact personnel doit être pris par le médecin traitant. Les soins doivent faire l'objet d'une prescription écrite. La Sécurité Sociale assure une prise en charge forfaitaire des soins de pédicurie spécialisés pour les grades 2 (neuropathie + artérite ou trouble statique). Le remboursement est de 4 consultations par an. Pour les grades 3 (patients présentant une neuropathie avec des antécédents de plaie chronique des pieds), le forfait de prise en charge correspond à 6 consultations par an.

… À un cardiologue ?

Lorsqu'il existe une **symptomatologie cardiaque** (angor, dyspnée, anomalie électrique sur l'ECG annuel systématique…).

Lorsqu'un diabétique de plus de 50 ans ayant en plus du diabète au moins un autre facteur de risque coronarien souhaite **reprendre une activité physique importante** (vélo, jogging, tennis…).

Lorsque l'hypertension artérielle n'est pas contrôlée malgré la prise de 3 anti-hypertenseurs dont un diurétique.

Bien sûr, lorsque le patient est en prévention secondaire, avec des antécédents d'insuffisance coronarie.

En revanche, le dépistage d'une ischémie myocardique silencieuse ainsi que l'écho-doppler des troncs supra-aortiques ne doivent être réalisés que chez les patients à haut risque cardiovasculaire âgés de plus de 60 ans avec 2 facteurs de risque cardiovasculaire en plus du diabète ou d'autres localisations d'athérosclérose.

… En hôpital de jour ?

Soit pour un **bilan plus spécialisé** et plus complet que le bilan annuel standard, qui peut être fait en ambulatoire (par exemple : angiographie rétinienne et/ou écho-Doppler et/ou épreuve cardiaque d'effort…).

Soit pour **éducation-motivation** (avec consultation d'une diététicienne, d'une infirmière et consultation d'un diabétologue spécialisés dans l'éducation du patient).

… En hôpital de semaine d'éducation diabétologique ?

C'est **l'outil le plus performant** pour obtenir un changement durable du comportement du patient. Y interviennent : une infirmière spécialisée, une aide-soignante formée, une diététicienne, un kinésithérapeute, un psychologue ou un psychiatre, une assistante sociale, un diabétologue spécialisé dans l'éducation du patient. Un des apports essentiels de cette hospitalisation de semaine d'éducation est l'interactivité entre les malades induisant une dynamique de groupe.

L'intérêt d'un réseau « diabète » est de rassembler tous ces acteurs, libéraux comme hospitaliers, habitués à travailler ensemble sur des objectifs définis en commun, permettant au généraliste de rester le coordonnateur et de conserver naturellement le suivi du patient diabétique. Le réseau devrait permettre de reconnaître et rémunérer :

- des consultations initiales longues par le médecin généraliste ;
- des consultations longues d'expertise par le diabétologue libéral ;
- des consultations et soins paramédicaux aujourd'hui non remboursés (infirmières, diététiciennes, pédicures-podologues, psychologues…) ;
- des séances d'éducation collective de proximité animées par des professionnels médicaux et paramédicaux ayant reçu une formation pédagogique.

Dans un réseau, tous les acteurs doivent acquérir une formation polyvalente afin que chaque intervenant puisse acquérir en plus de son domaine propre, des connaissances sur les autres domaines au moins équivalentes à celles du malade lui-même !

Le but n'est pas de transformer le généraliste en « diabétologue » mais de lui apprendre à repérer les patients à risque de complications graves, à recourir aux

compétences d'une équipe multiprofessionnelle et à obtenir un changement de comportement durable du patient. Reste que si le changement de comportement des diabétiques n'est pas facile à obtenir, celui des professionnels de santé est encore parfois plus difficile !

Pour en savoir plus

L'évaluation des pratiques professionnelles en médecine ambulatoire. L'audit médical ANAES 1993. Dossier réseaux de santé et filières de soins ADSP 1998 n° 24. Revue trimestrielle du Haut Comité de la Santé Publique.

Varroud-Vial M. et al. How to manage a practical audit ? Diabetes Metab. 2000 ; 26 ; 69-74.

29 Diabète – droits et société

Patricia Preiss[1]

École

Lorsqu'un enfant diabétique prend ses repas à l'école, à qui doit-on s'adresser pour régler les problèmes d'heure des repas et de leur composition ?

À la demande des parents, un projet d'accueil individualisé peut être élaboré avec le médecin scolaire, le médecin traitant et la famille. Ce document écrit permet de mettre en place tous les aménagements nécessaires pour concilier les impératifs liés à l'état de santé et à la scolarité (heures des repas, classes transplantées, activités physiques, etc.). Ce projet prévoit également la conduite à tenir en cas d'urgence.

Orientation professionnelle

Un diabétique peut-il être enseignant et de façon plus générale faire partie de la fonction publique ?

Oui. Depuis 1969, le diabète n'est plus une maladie opposable à l'entrée dans la fonction publique. Toutefois, le métier choisi doit être compatible avec l'état de santé ; ce n'est pas le cas des conducteurs de train par exemple.

Les diabétiques insulinotraités ne peuvent pas occuper des postes de sécurité, comment savoir si le métier est considéré comme tel ?

La notion de poste de sécurité ne se rattache pas au métier lui-même mais aux conditions d'exercice de ce métier. Les emplois où l'on est isolé, où l'on doit travailler en hauteur ou encore travailler sur des machines dangereuses sont des postes de sécurité. Ainsi, une personne diabétique insulinodépendante peut être infirmière si elle travaille en équipe mais serait déclarée inapte si elle devait faire des gardes de nuit seule.

Médecine du travail

Le médecin traitant peut-il donner des informations sur l'état de santé du salarié au médecin du travail si le salarié n'est pas d'accord ?

Non, le secret médical est absolu. Même si le médecin traitant considère que le salarié est en danger ou qu'il représente un risque de danger pour les autres au poste qu'il occupe, il ne peut être délivré de l'obligation du secret médical que par le patient. Mais alors, en cas d'accident, la responsabilité du salarié est engagée.

[1]Ancienne directrice de l'Association française des diabétiques (AFD).

Le médecin du travail, qui n'est pas diabétologue, peut-il décider seul de l'inaptitude au poste d'un diabétique ?

Oui, le médecin du travail peut demander des examens complémentaires ou l'avis de spécialistes pour se forger une opinion mais ce n'est pas une obligation. Par contre, le patient peut prendre l'initiative de transmettre au médecin du travail un dossier établi par le diabétologue, s'il est favorable.

Un diabétique déclaré inapte au poste par le médecin du travail et licencié, a-t-il droit à une pension ?

Non, ne pas être apte à un poste n'équivaut pas à être inapte au travail. Le diabétique licencié pour inaptitude doit s'inscrire à l'ANPE et rechercher un emploi compatible avec son état de santé. Parfois un stage de reconversion professionnelle est nécessaire.

Doit-on dire que l'on est diabétique à un entretien d'embauche ?

Non, un employeur ne peut demander aucun renseignement sur l'état de santé. Il est toutefois nécessaire d'être prudent, car il est possible que l'employeur pose des questions sur l'état de santé, soit dans un dossier de candidature, soit au cours d'un entretien. Dans ce cas, ces questions étant illégales, on n'est pas tenu d'y répondre.

Droit du travail

Un employeur peut-il refuser l'embauche d'un diabétique du fait de son état de santé ?

Non, l'employeur ne peut préjuger de l'aptitude médicale à un poste quels que soient les renseignements médicaux dont il a connaissance. Seul le médecin du travail, lors de la visite d'embauche, est habilité à déclarer l'aptitude ou l'inaptitude.

Un diabétique est-il obligé d'accepter un aménagement ou un changement de poste, du fait de son état de santé, entraînant une baisse de salaire et/ou une qualification moins importante ?

Oui, mais seulement si le médecin du travail a déclaré le diabétique inapte au poste qu'il occupait auparavant. Dans ce cas, l'aménagement de poste ou le changement est fait pour éviter le licenciement. Le salarié ne peut donc pas demander à garder les avantages de qualification et/ou de salaire liés au poste qu'il occupait : soit il accepte les nouvelles conditions et il préserve son emploi, soit il refuse et il sera licencié.

Sécurité sociale

Le diabète en tant que tel, permet-il d'obtenir une pension d'invalidité ?

Non, pour obtenir une pension d'invalidité, il faut justifier d'un taux d'invalidité $>$ à 66 %. Le diabète, à lui seul, ne justifie pas ce taux d'invalidité. Par contre, s'il y a des complications invalidantes ou d'autres pathologies, le taux peut être atteint et la pension d'invalidité accordée.

En cas d'arrêt maladie lié à l'affection de longue durée (ALD) est-il vrai que les indemnités journalières ne sont pas imposables ?

Oui, les indemnités journalières pour les arrêts maladie prescrits dans le cadre de l'affection de longue durée (ALD) ne sont pas à déclarer aux impôts. Toutefois,

il faut vérifier sur l'attestation adressée par la caisse d'assurance-maladie pour la déclaration des revenus, qu'elles ont bien été défalquées. En effet, la CPAM ne doit envoyer le décompte des indemnités journalières à déclarer que pour celles qui sont imposables.

Vie sociale

Un diabétique doit-il déclarer son diabète à la commission médicale des permis de conduire de la Préfecture ?

Oui, s'il était diabétique avant de passer son permis.

Non, s'il a obtenu son permis avant de devenir diabétique.

Un diabétique peut-il être chauffeur de poids lourds, de taxi, d'ambulance et de transport en commun ?

Il est interdit aux diabétiques insulinodépendants d'exercer ces professions. Pour les diabétiques non insulinodépendants, leur aptitude physique (acuité visuelle, risque cardiovasculaire) est évaluée.

Un diabétique a-t-il intérêt à demander le statut de travailleur handicapé ?

Ce statut n'a que peu d'intérêt pour l'embauche. En revanche, il peut parfois aider à maintenir un emploi au cours de la vie professionnelle.

Le diabète permet-il d'obtenir une allocation adulte handicapé (AAH) ?

Pour obtenir une allocation adulte handicapé (AAH), il faut justifier d'un taux d'invalidité de 80 % et ne pas dépasser un plafond de ressources. Le diabète, à lui seul, ne justifie pas un taux d'invalidité de 80 %, mais ce peut être le cas en présence de complications invalidantes et/ou d'autres pathologies associées au diabète.

Un diabétique titulaire d'une allocation adulte handicapé (AAH) peut-il obtenir une allocation compensatrice pour les hypoglycémies liées au diabète ?

Non, l'allocation compensatrice est attribuée aux personnes qui doivent avoir recours à une tierce personne pour effectuer les gestes de la vie quotidienne (se laver, se déshabiller…). Même dans le cas où un diabétique doit faire appel à une tierce personne pour ses déplacements, du fait d'hypoglycémies non ressenties et entraînant une perte de connaissance, cela ne rentre pas dans les critères d'attribution de l'allocation compensatrice.

Un diabétique peut-il prendre sa retraite plus tôt du fait de son état de santé ?

On ne peut obtenir une liquidation de la pension de vieillesse qu'à partir de 60 ans. Les diabétiques ne peuvent donc pas être en retraite avant cet âge. En revanche, du fait de leur état de santé, ils peuvent, sous certaines conditions, bénéficier d'un calcul plus avantageux pour le montant de la retraite au cas où ils ne totalisent pas le nombre de trimestres nécessaires, s'ils obtiennent la liquidation de la pension au titre de l'inaptitude.

Glossaire

Angiographie rétinienne : examen réalisé par injection intraveineuse de fluorescéine et prise de clichés rapprochés, permettant à la fois une visualisation parfaite de la trame capillaire rétinienne et une appréciation de la dynamique circulatoire. Parfois mal tolérée, elle est exceptionnellement responsable d'accidents graves en cas d'allergie à la fluorescéine.

Anticorps anti-GAD (anticorps anti-glutamique-acide décarboxylase) : enzyme limitante de la synthèse de l'acide γ-aminobutyrique, présente dans les cellules B du pancréas et dans les neurones.

Autosurveillance et autocontrôle glycémiques : l'autosurveillance est réalisée par le malade à l'aide de bandelettes réactives et d'un lecteur permettant de mesurer la glycémie capillaire ou la glycosurie. L'autocontrôle suppose la définition de mesures thérapeutiques adaptées aux résultats de l'autosurveillance pour amener la glycémie dans l'intervalle des valeurs souhaitées.

Charcot, pied : *voir* Pied de Charcot.

Corps cétoniques : l'acide acéto-acétique et l'acide ß-hydroxybutyrique sont produits par le foie à partir des acides gras libres dans les situations de jeûne prolongé ou de carence insulinique. Les corps cétoniques sont des carburants énergétiques facilement consommés par les muscles, mais également par le cerveau après quelques jours de jeûne. Leur production non contrôlée en cas de carence insulinique aiguë est responsable d'une acidocétose.

Diabète gestationnel : diabète découvert pendant la grossesse. Il recouvre en fait deux types de diabète : un diabète existant avant la grossesse, méconnu, et une hyperglycémie apparaissant à partir de 26 semaines de grossesse, disparaissant le plus souvent après l'accouchement.

Diabète de type MODY, Maturity Onset Diabetes of the Young : diabète non insulinodépendant débutant avant l'âge de 20 ans, avec une transmission autosomale dominante. Une fois sur deux environ, il est dû à une mutation de la glucokinase, enzyme responsable de la phosphorylation du glucose dans la cellule B (MODY 2).

Électromyogramme avec mesure des vitesses de conduction : examen dans l'immense majorité des cas inutile pour le diagnostic ou pour la surveillance évolutive d'une neuropathie diabétique.

Fructosamine : réaction colorimétrique mesurant le pourcentage de protéine glyquée et essentiellement d'albumine glyquée, reflétant donc la glycémie moyenne des 15 jours précédant le prélèvement.

Garland, neuropathie amyotrophique proximale, *voir* Neuropathie amyotrophique proximale de Garland.

Glomérulopathie patente : on parle de glomérulopathie patente lorsque l'albuminurie dépasse 300 mg/24 h ou la protéinurie 500 mg/24 h.

Glucagon : hormone hyperglycémiante sécrétée par les cellules A des îlots de Langerhans, utilisée dans le traitement du coma hypoglycémique induit par une insulinothérapie. Le glucagon doit être injecté par un tiers par voie intramusculaire ou, à défaut, par voie sous-cutanée. Une éducation de l'entourage du diabétique insulinotraité est donc nécessaire.

GLUT : on désigne sous ce terme les protéines de transport du glucose dont au moins six formes ont été individualisées. La protéine Glut II est retrouvée au niveau de l'hépatocyte et de la cellule B pancréatique. La protéine Glut IV, insulinosensible, est présente dans les tissus musculaire et adipeux. La protéine Glut I, ubiquitaire, est retrouvée au niveau de l'ensemble des tissus, notamment de la barrière hémato-cérébrale. La protéine Glut III est présente dans le placenta et les cellules cérébrales.

Glycation : la glycation protéique correspond à la fixation non enzymatique de glucose sur les radicaux lysine et hydroxylysine des protéines. L'importance de la glycation d'une protéine plasmatique, dépend du taux moyen de la glycémie pendant la durée de vie de cette protéine. La glycation, d'abord réversible, puis irréversible, aboutit à la formation de produits terminaux susceptibles de réaliser des liaisons croisées entre différentes chaînes peptidiques. Ces produits terminaux se rencontrent surtout dans les protéines à longue durée de vie comme le collagène et pourraient intervenir dans la pathogénie des complications dégénératives du diabète.

Hémoglobine A1c (HbA1C) ou hémoglobine glyquée : pourcentage de l'HbA ayant fixé de façon non enzymatique et irréversible du glucose au prorata du taux de la glycémie pendant la demi-vie des globules rouges, soit pendant deux mois. Il faut exiger un dosage standardisé, par une méthode certifiée, avec une normale comprise entre 4 et 6 %.

Hyperglycémie : glycémie supérieure à la limite supérieure de la normale de 1,10 g/L (plasma veineux, glucose oxydase). Le diabète se définit par une hyperglycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L à deux reprises. Entre 1,10 g/L et 1,26 g/L, il existe donc une zone d'hyperglycémie non diabétique.

Hyperglycémie provoquée orale : mesure des glycémies 30 min, 60 min, 90 min, 120 min après absorption de 75 g de glucose. Elle n'a aucun intérêt en cas de diabète patent ou de glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/L. Elle n'est pas un examen de surveillance du diabétique. Elle est le plus souvent inutile pour décider de la prise en charge thérapeutique. Elle reste un examen de référence internationale et d'étude épidémiologique.

Hypoglycémie : l'hypoglycémie se définit habituellement par une glycémie inférieure à 0,50 g/L correspondant au seuil de neuroglycopénie. En réalité, la contre-régulation hormonale est déclenchée pour des glycémies inférieures à 0,70 g/L et les premières manifestations neurovégétatives apparaissent pour des glycémies inférieures à 0,60 g/L.

ICA (*Islet Cell Antibodies*) : anticorps anticellules d'îlots de Langerhans. Il s'agit d'un marqueur humoral de l'insulite auto-immune qui précède l'apparition du diabète insulinodépendant.

Insuline NPH (***Insuline Neutral Protamine Hagedorn***) : du nom du biochimiste danois qui mit au point cette insuline en 1936, en ajoutant à l'insuline ordinaire du zinc et de la protamine.

Laser : le principe du traitement au laser de la rétinopathie diabétique repose sur la transformation de l'énergie du rayonnement lumineux en énergie thermique au contact des pigments contenus dans la rétine et dans la choroïde plaquée sur sa face externe. Les autres milieux oculaires, transparents, ne sont en revanche pas modifiés par le rayonnement. Le but du traitement est de « brûler » la rétine périphérique pour protéger la région centrale maculaire déterminante pour l'acuité visuelle. Le laser peut être utilisé pour d'autres indications que la rétinopathie diabétique, en particulier lors de lésions susceptibles de déchirures rétiniennes, plus fréquentes chez les myopes.

Macroangiopathie : la macroangiopathie désigne l'atteinte des artères musculaires observée au cours du diabète. Elle recouvre en fait deux maladies de la paroi vasculaire : d'une part l'athérosclérose, d'autre part l'artériosclérose, toutes deux majorées par le diabète.

Macrosomie : désigne un nouveau-né de poids de naissance à terme supérieur à 4 kg ou supérieur au 90e percentile pour le terme.

Maculopathie diabétique : terme qui traduit l'atteinte de la macula par le diabète, soit sous forme ischémique, au-delà de toute ressource thérapeutique, soit sous forme œdémateuse focale ou diffuse, justifiant une équilibration parfaite du diabète et dans certains cas un traitement par laser.

Mal perforant plantaire : perte de substance à l'emporte-pièce au niveau d'un durillon développé en regard d'une zone d'appui plantaire. Il complique toujours une neuropathie diabétique responsable de l'insensibilité du pied.

Microalbuminurie : taux d'albuminurie compris entre 30 et 300 mg/24 h, dont la mesure est possible grâce aux dosages immunologiques (soit dosage radio-immunologique, soit plus fréquemment par néphélémétrie laser).

Microangiopathie : on désigne sous ce terme l'atteinte des artérioles précapillaires, des capillaires et des veinules post-capillaires, secondaire à l'hyperglycémie chronique.

Neuropathie amyotrophiante proximale de Garland : atteinte motrice, le plus souvent de topographie crurale, pseudo-myopathique. Elle est parfois isolée, souvent alors cliniquement spectaculaire mais de bon pronostic. Elle peut aussi être associée à une polyneuropathie diabétique sévère.

Obésité viscérale : elle est caractérisée par une surcharge en graisse intrapéritonéale. Elle accompagne le plus souvent une obésité androïde avec obésité abdominale sous-cutanée, mais elle peut être isolée en l'absence d'hypertrophie du pannicule adipeux sous-cutané. Elle peut même s'accompagner d'un index de masse corporelle normal. Elle comporte un risque athérogène élevé.

Pied de Charcot : décrit par Charcot dans le tabès, le pied cubique s'observe aujourd'hui essentiellement au cours du diabète. Il est la conséquence d'une ostéonécrose du sommet de l'arche interne du pied (scaphoïde, premier cunéiforme,

base du premier métatarsien), entraînant un effondrement avec constitution d'un pied-plat et élargi, et une voussure au bord interne du pied.

RTH, rapport taille/hanches : rapport permettant d'évaluer la répartition topographique des graisses. On parle d'obésité androïde lorsque ce rapport est supérieur à 0,80 chez la femme, supérieur à 0,95 chez l' homme, ou lorsque le périmètre de la taille est supérieur à 90 cm chez la femme et supérieur à 100 cm chez l'homme.

Syndrome d'insulinorésistance métabolique (syndrome X) : insulinorésistance musculaire portant sur le métabolisme glucidique, associée à une surcharge pondérale, le plus souvent de répartition androïde, avec excès de graisse viscérale. Cette insulinorésistance est responsable d'une dégradation progressive de la tolérance aux hydrates de carbone, d'une hyperlipidémie avec élévation du taux de triglycérides et abaissement du taux de HDL-cholestérol, d'une hypertension artérielle essentielle et d'un défaut de fibrinolyse. Le syndrome d'insulinorésistance métabolique est donc un syndrome hautement athérogène. Ce syndrome est la conséquence de l'association de facteurs génétiques, de facteurs neuro-hormonaux et de facteurs d'environnement (sédentarité, alcool, tabac…).

X syndrome, *voir* Syndrome d'insulinorésistance métabolique.

Adresses utiles

Association française des diabétiques (AFD)

88, rue de la Roquette, 75011 Paris. Tél. : 01 40 09 24 25.
Site Internet : www.afd.asso.fr

Les services de l'AFD. Information, aide, prévention et défense des diabétiques

- Édition d'une revue bimensuelle « Équilibre »
- Publication de différents ouvrages
- Conseils donnés par une assistante sociale
- Prêt de matériel d'autosurveillance
- Service de protection juridique pour tout problème dont l'origine est liée à l'état diabétique (travail, accident…)
- Contrat de groupe AFD-UAP (prévoyance décès, incapacité temporaire de travail, complémentaire de soins).
- Séminaire de formation « législation diabète »
- Stages « formation sport diabète » pour les jeunes diabétiques insulinodépendants.

L'AFD c'est aussi :
Des interventions auprès des pouvoirs publics, une aide au développement de la recherche en diabétologie pour laquelle l'AFD vient de créer un fonds spécial, des manifestations et actions médiatiques.

Association de pédiatres pour l'aide aux jeunes diabétiques

3, rue Gazan 75014 Paris. Tél. : 01 44 16 89 89.

Association de langue française d'études du diabète et des maladies métaboliques

88, rue de la Roquette, 75011 Paris. Tél. : 01 40 09 24 25.
Site Internet : www.alfediam.org

Alfediam paramédicale

88, rue de la Roquette, 75011 Paris. Tél. : 01 40 09 89 07

Ainsi que…

Allo diabète

Tél. : 01 40 09 68 09

MELLITIS

Site Internet : www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/alfediam/mellitis.html

HAS

Site Internet : www.has-sante.fr

Index

I

K

L

M

N

470489 – (I) – (1,5) – OSB80 – MPS Books

ELSEVIER MASSON SAS
62, rue Camille-Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dépôt Légal : janvier 2009

Imprimé en Hongrie par Uniprint